

(19)



(10)

LT 4381 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4381**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 243/04**

(21) Paraiškos numeris: **97-188**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 12 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 04 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 09 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/09021**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 06 06**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 12 03**

(31, 32, 33) Prioritetas: **481683, 1995 06 07, US**

(72) Išradėjas:

James David Rodgers, US
Jung-Hui Sun, US

(73) Patent savininkas:

THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY, 1007 Market Street,
Wilmington, Delaware 19898, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

N-monopakeistų ir N, N'-dipakeistų nesimetrinių ciklinių karbamidų gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas susijęs su nesimetrinių pakeistų ciklinių karbamidų, kurių formulės yra (VIa) ir (VIb) ir kurie yra ŽIV proteazės inhibitoriai, gavimo būdais. Pateikti gavimo būdai apima tarpinio izokarbamido susidarymą.

N-MONOPAKEISTŲ IR N,N'-DIPAKEISTŲ NESIMETRINIŲ CIKLINIŲ KARBAMIDŲ GAVIMO BŪDAS

5

Išradimo sritis

Šis išradimas daugiausia susijęs su nesimetrinių pakeistų ciklinių karbamidų, naudojamų kaip ŽIV proteazių inhibitoriai, gavimo būdais.

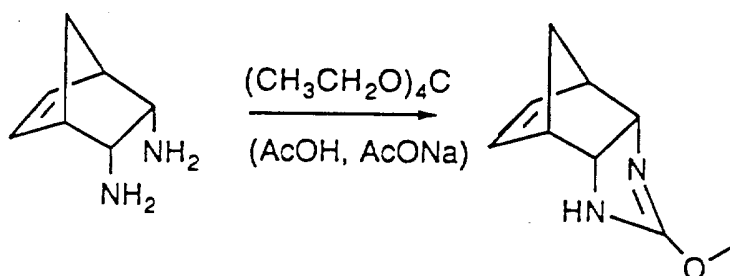
10

Išradimo prielaidos

M.A.Eissenstat ir J.D.Weaver (J.Org.Chem. 58(12), 3387-3390, (1993)) aprašo tiesioginį ciklinio izokarbamido susidarymą iš diamino, reaguojant *cis-exo*-2,3-diamino-5-norbornenui su tetraetilortokarbonatu, esant acto rūgšties (1 schema).

15

1 schema

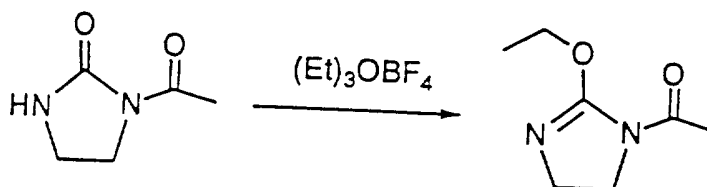


20

H.Kohn et. al. (J. Org. Chem. 42, 941, (1977)) aprašo ciklinio izokarbamido susidarymą iš ciklinio karbamido, reaguojant N-acetilintam cikliniam karbamidui ir trietiloksonio tetrafluorboratui (2 schema).

25

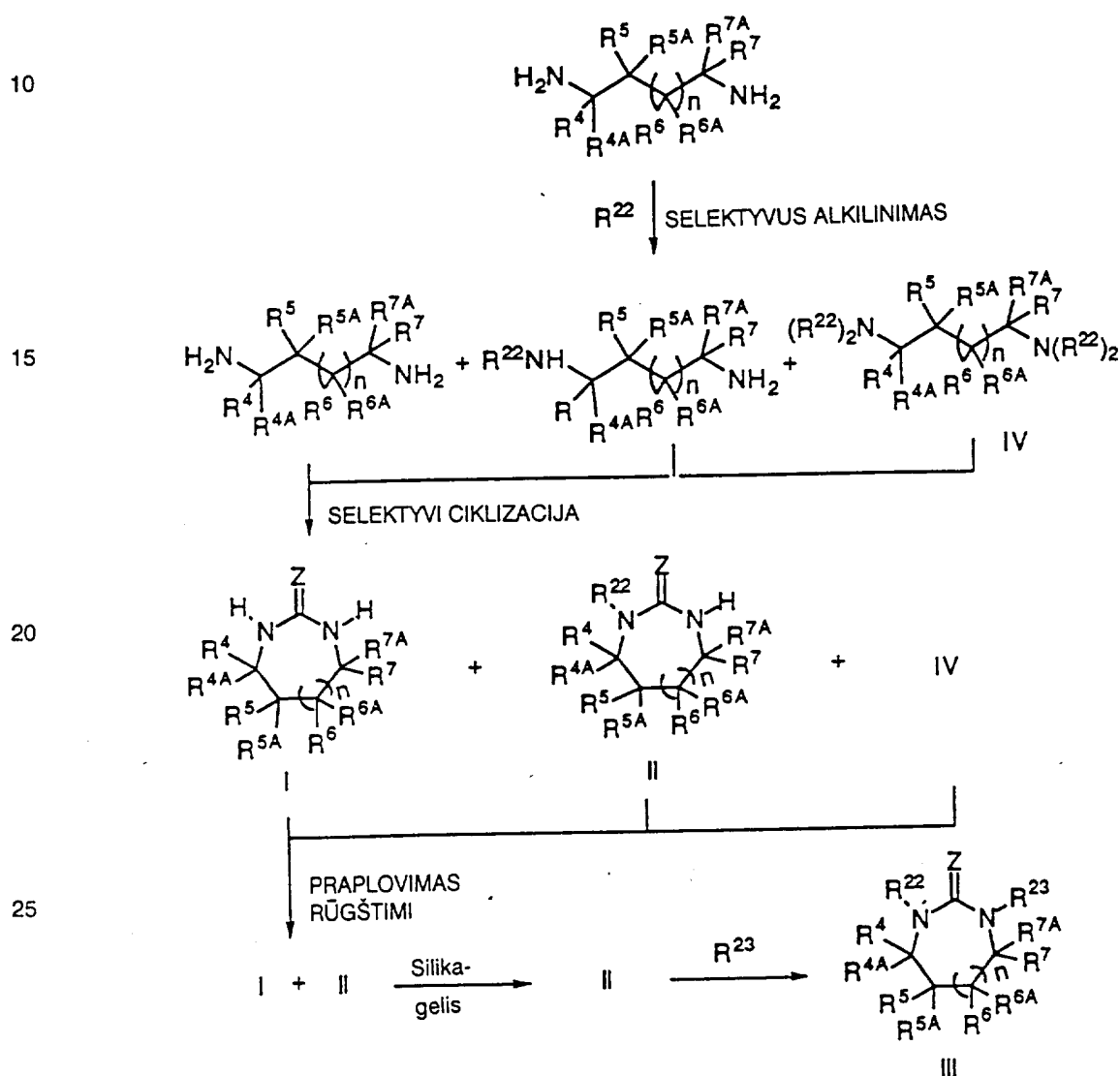
2 schema



30

Laukianti sprendimo kartu paduota paraiška JAV patentui Nr. 08/230 562, paduota 1994 m. balandžio 20 d., pareiškia simetrinių ar nesimetrinių prie azoto dipakeistų arba monopakeistų ciklinių karbamidų su didele įvairove hidroksilų blokuojančių grupių gavimo būdą, kaip parodyta 3 schemeje. Pagal šį būdą, reikalingas chromatografinis nepakeistų ir N-monopakeistų ciklinių karbamidų atskyrimas.

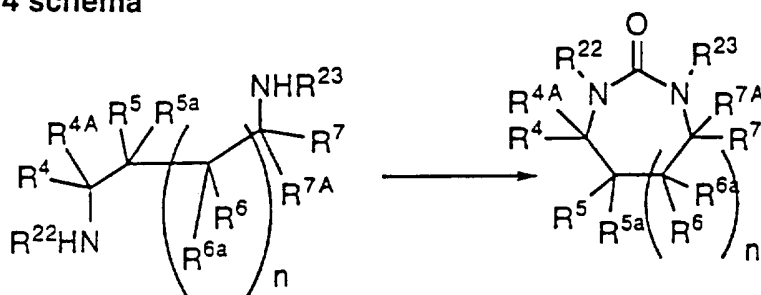
3 schema



Laukianti sprendimo kartu paduota paraiška JAV patentui Nr. 08/197630, paduota 1994 m. vasario 16 d., plačiai pareiškia simetrinių arba nesimetrinių N,N'-

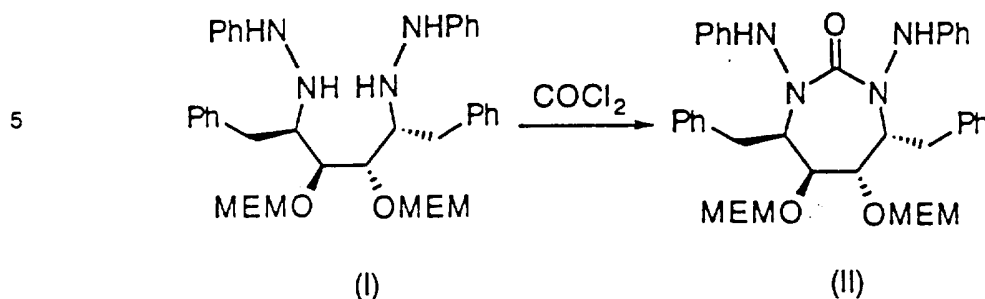
dipakeistų arba N-monopakeistų ciklinių karbamidų su didele įvairove hidroksilų blokuojančių grupių gavimo būdą, ciklizuojant nepakeistus (R^{22} ir R^{23} yra H), monopakeistus (vienas iš R^{22} ir R^{23} yra H, tuo tarpu kitas yra ne vandenilis), arba dipakeistus (tiek R^{22} , tiek R^{23} yra ne vandenilis) tiesios grandinės diaminus į atitinkamus ciklinius karbamidus, kaip parodyta 4 schemeje. N-mono- ar N,N'-dipakeistų diaminų ciklizacijai nepateikta jokių apribojimų. Ta pati paraiška aprašo, kad nesimetriniai N,N'-dipakeisti cikliniai karbamidai gali būti susintetinti, reaguojant N,N'-nepakeistam cikliniam karbamidui su mažiau nei dviem ekvivalentais alkilinančio agento, po to chromatografiškai išskirstant susidariusį mišinį, susidedantį iš nepakeisto ciklinio karbamido, N-monopakeisto ciklinio karbamido ir simetrinio N,N'-dipakeisto ciklinio karbamido. Toliau, N-monopakeisto ciklinio karbamido alkilinimas alkilinančiu agentu, esant stipriai bazei, duoda nesimetrinius N,N'-dipakeistus ciklinius karbamidus.

4 schema



JAV paraiška Nr. 08/197630 taip pat aprašo prie azoto nepakeisto acetoniidu apsaugoto diamindiodolo ciklizaciją su CDI metileno chloride, nors žemomis išeigomis. Šios ciklizacijos išeiga gali būti padidinta, vykdant reakciją verdančiame tetrachlorethane. Parodyta, kad prie azoto nepakeisto bis-Mem apsaugoto diamindiodolo ciklizacija vyksta didelėmis išeigomis. Aciklinių diolų apsaugančių grupių panaudojimas duoda didelės išeigos, bet veda prie tarpinių produktų nenaudingų alyvų pavidale susidarymo. Tie tarpiniai produktai taip pat sąlygoja žemesnes išeigas tolimesnėse stadijose. Tame pačiame šaltinyje aprašyta bis-Mem apsaugoto bis-monofenilhidrazindiodolo (I) ir fosgeno ciklizacija į atitinkamą ciklinį karbamidą (II), parodyta 5 schemeje; tačiau nenurodyti jokie apribojimai.

5 schema



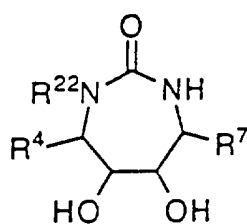
10 Nors N,N'-dipakeisti cikliniai karbamidai gali būti gauti aukščiau aprašytais būdais, cikliniai karbamidai dažnai yra užteršti simetriniais N,N'-dipakeistais karbamidais, o išeigos paprastai yra nepastovios ir žemos. Abi procedūros taip pat duoda nepastovius nealkilintų ciklinių karbamidų kiekius.

Kadangi nesimetriniai N,N'-dipakeisti cikliniai karbamidai yra rečiau
15 kristaliniai ir yra tirpesni, jie gali pasirodyti pranašesni už savo simetrinius analogus vaistų formose ir pagal peroralinį bioprieinamumą. Be to, nesimetriniai N,N'-dipakeisti cikliniai karbamidai gali būti labai geri pagal stabilumą, pagrindinį reikalavimą ŽIV proteazių inhibitoriams. Aišku, kad gavimo būdas, pateikiantis šiuos junginius geromis išeigomis ir grynus, komerciškai yra labai vertingas.

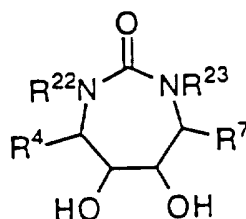
20 Nepaisant įvairių jų gavimo būdų, vis dar egzistuoja efektyvesnių ir pigesnių tokių nesimetrinių N,N'-dipakeistų ir N-monopakeistų ciklinių karbamidų - ŽIV proteazių inhibitorių efektyvesnių ir pigesnių gavimo didelėmis išeigomis iš lengvai prieinamų pradinių medžiagų būdų poreikis. Šis išradimas pateikia pagerintą tokių junginių sintezės būdą ir jų sintezei reikalingų tarpinių junginių gavimo būdus. Šis
25 išradimas pateikia gryną N-monoalkilintą ar N,N'-nesimetriškai dialkilintą medžiagą geromis išeigomis ir neužterštą simetriniais šalutiniais produktais ar nealkilintu karbamidu.

Išradimo santrauka

30 Šiuo išradimu pateikiamas gavimo būdas junginių, turinčių formules (VIa) ir (VIb):



(VIa)



(VIb)

arba jų farmaciškai priimtinių druskų arba jų provaistų, kur:

R^4 ir R^7 yra tokie patys ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ; C_2 - C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11} ; ir C_2 - C_8 alkinilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

R^{11} kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, ketogrupės, halogeno, ciano grupės, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-CO_2R^{13}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-OR^{13}$, $-S(O)_mR^{13}$, $-NHC(=NH)NHR^{13}$, $-C(=NH)NHR^{13}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}C(=O)R^{13}$, $=NOR^{14}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{14}SO_2R^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OP(O)(OR^{13})_2$, C_1 - C_4 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, nitrogrupės, C_7 - C_{10} arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, pakeisto $-NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_4 hidroksialkilo, metilendioksigrupės, etilendioksigrupės, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 halogenalkoksilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, piridilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilamino, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, $-C(R^{14})=N(OR^{14})$; C_3 - C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; C_1 - C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; aril(C_1 - C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12} ; C_2 - C_6 alkoksialkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; C_1 - C_4 alkilkarboniloksilų, pakeisto 0-2 R^{12} ; C_6 - C_{10} arilkarboniloksilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; C_5 - C_{14} karbociklinės liekanos, pakeistos 0-3 R^{12} ; ir 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12} ;

R^{11A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, ketogrupės, halogeno, ciano grupės, $-CH_2N(R^{13A})R^{(14A)}$,

OR^{13A} , $-N(R^{13A})R^{(14A)}$, $-CO_2H$, $-OC(=O)(C_1-C_3 \text{ alkil})$, $-OH$, C_2-C_6 alkoksialkilo,
 $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, C_1-C_4 alkilo, C_2-C_4 alkenilo,
 C_3-C_{10} cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo,
 nitrogrupės, C_7-C_{10} arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, C_3-C_6
 5 cikloalkoksilo, C_1-C_4 alkilo, pakeisto $-NH_2$, C_1-C_4 hidroksialkilo,
 metilendioksigrupės, etilendioksigrupės, C_1-C_4 halogenalkilo, C_1-C_4
 halogenalkoksilo, C_1-C_4 alkoksikarbonilo, C_1-C_4 alkilkarboniloksilo, C_1-C_4
 alkilkarbonilo, C_1-C_4 alkilkarbonilamino, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-morfolin)etoksilo,
 azido, aril(C_1-C_3 alkilo); C_3-C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , C_1-C_4 alkilo, pakeisto
 10 0-2 R^{12A} , aril(C_1-C_3 alkilo)-, pakeisto 0-2 R^{12A} ; 5-10-nario heterociklinio žiedo
 sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto
 arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12A} ;
 $-SO_mR^{13A}$, C_1-C_4 halogenalkilo, C_1-C_4 halogenalkosilo, C_1-C_4 alkoksilo, C_2-C_4
 alkinilo, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO_2 , CF_3 ,
 15 C_1-C_4 alkilu, C_1-C_4 alkoksilu arba OH ; ir

R^{11A} ir R^{16} , kai jie yra pakaitai prie gretimų anglies atomų, kartu su anglies
 atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti 5-6-narį karbociklinį arba
 heterociklinį žiedą, kai minėtas karbociklinis ar heterociklinis žiedas pasirinktinai
 pakeistas Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , C_1-C_4 alkilu, C_1-C_4 alkoksilu, NH_2 arba OH;

20 R^{12} , būdamas pakaitu prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra
 nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, fenetilo,
 fenoksilo, benziloksilo, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, ciano, C_1-C_4 alkilo, C_3-
 C_6 cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_7-C_{10} arilalkilo, C_1-C_4 alkoksilo, CO_2H ,
 hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3-C_6
 25 cikloalkoksilo, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_1-C_4 alkilo, pakeisto $-NR^{13}R^{14}$, C_2-C_6 alkoksialkilo,
 pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$, C_1-C_4 hidroksialkilo, metilendioksilo,
 etilendioksilo, C_1-C_4 halogenalkilo, C_1-C_4 halogenalkoksilo, C_1-C_4
 alkoksikarbonilo, C_1-C_4 alkilkarboniloksilo, C_1-C_4 alkilkarbonilo, C_1-C_4
 alkilkarbonilamino, $-S(O)_mR^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NH SO_2R^{14}$, $-OCH_2CO_2R^{13}$, 2-(1-
 30 morfolin)etoksilo, $-C(R^{14})=N(OR^{14})$; 5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio
 nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros;

arba R^{12} gali būti 3 arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie gretimų žiedo anglies atomų, kad sudarytų kondensuotą 5- arba 6-narį žiedą, kai minėtas 5- arba 6-naris žiedas pasirinktinai pakeistas prie alifatinių anglies atomų halogenu, C_1 - C_4 alkilu, C_1 - C_4 alkoksilu, hidroksilu arba $-NR^{13}R^{14}$; ir

5 kai R^{12} yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti $=O$ arba $=S$; arba, kai R^{12} yra prijungtas prie sieros, jis gali būti $=O$.

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C_1 - C_4 hidroksialkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, 10 $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, $-CO_2H$, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo ir $-C(R^{14})=N(OR^{14})$;

R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, 15 benziloksilo, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, ciano, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, CO_2H , hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13A}$, C_1 - C_4 alkilo, pakeisto $-NH_2$, $-NH_2$, $-NHMe$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$, C_1 - C_4 hidroksialkilo, metilendioksilo, 20 etilendioksilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 halogenalkoksilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilamino, $-S(O)_mMe$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2Me$, $-OCH_2CO_2R^{13A}$, 2-(1-morfolin)etoksilo; 5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros;

25 R^{12A} gali būti 3 arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie gretimų žiedo anglies atomų, kad sudarytų kondensuotą 5- arba 6-narį žiedą, kai minėtas 5- arba 6-naris žiedas pasirinktinai pakeistas prie alifatinių anglies atomų halogenu, C_1 - C_4 alkilu, C_1 - C_4 alkoksilu, hidroksilu arba $-NH_2$; ir

kai R^{12A} yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti $=O$ arba $=S$; 30 arba, kai R^{12A} yra prijungtas prie sieros, jis gali būti $=O$.

R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C_1 - C_4 hidroksialkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_2 - C_6 alkoksialkilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, $-CO_2H$, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo ir C_1 - C_4 alkilkarbonilo;

R^{13} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H;

heterociklo, pakeisto 0-3 R^{11A} ir 0-1 R^{16} ;

fenilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

benzilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_1 - C_6 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_2 - C_4 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_1 - C_6 alkilkarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_1 - C_6 alkoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_1 - C_6 alkilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_3 - C_6 alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

aminą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su N; ir

hidroksilą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su O;

R^{14} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_6 alkoksilo, C_2 - C_6 alkenilo, fenilo, benzilo, aminą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su N, hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su O; ir C_1 - C_6 alkilo, pakeisto 0-3 grupėmis, parinktomis iš OH, C_1 - C_4 alkoksilo, halogeno,

R^{13} ir R^{14} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{13A} ir R^{14A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H ir C_1 - C_6 alkilo;

R^{13A} ir R^{14A} alternatyviai gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{15} yra H arba CH_3 ;

R^{16} yra nepriklausomai parinktas iš :

halogeno, -CN, -NO₂, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄ alkoksilo, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₄ alkenilo, C₂-C₄ alkinilo, fenetilo, fenoksilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₇-C₁₀ arilalkilo, C₂-C₆ alkoksialkilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, benziloksilo, C₃-C₆ cikloalkoksilo arba
 5 fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu arba OH; arba

R^{11A} ir R¹⁶, kai jie yra pakaitai prie gretimų anglies atomų, kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti 5-6-narį karbociklinį arba heterociklinį žiedą, kai minėtas karbociklinis ar heterociklinis žiedas pasirinktinai
 10 pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, NH₂ arba OH;

m yra 0, 1 arba 2;

R²² ir R²³ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš

- C₁-C₈ alkilo, pakeisto 0-3 R³¹;
- 15 C₂-C₈ alkenilo, pakeisto 0-3 R³¹;
- C₂-C₈ alkinilo, pakeisto 0-3 R³¹;
- C₃-C₁₄ karbociklinio žiedo, pakeisto 0-5 R³¹ ir 0-5 R³²; ir

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėtas
 20 heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R³²;

R³¹ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš -OH, C₁-C₄ alkoksilo, -CO₂R¹⁵, -COR¹⁵, ketogrupės, halogeno, ciano grupės, -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, CO₂R¹³, -C(=O)R¹¹, -OC(=O)R¹³, OR¹³, C₂-C₆ alkoksialkilo, -S(O)_mR¹³, -NHC(=NH)NHR¹³, -C(=NH)NHR¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(=O)R¹³,
 25 =NOR¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=S)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, C₁-C₄ alkilo, C₂-C₄ alkenilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, nitrogrupės, C₇-C₁₀ arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, oksimo, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C₃-C₆ cikloalkoksilo, C₁-C₄ alkilo, pakeisto -
 30 NR¹³R¹⁴, C₁-C₄ hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄

alkilkarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, C₁-C₄ alkilkarbonilamino, -OCH₂CO₂R¹³, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴); C₅-C₁₄ karbociklinės liekanos, pakeistos 0-5 R³²; ir 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto
5 arba sieros, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R³²;

R³², kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš fenetilo, fenoksilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₇-C₁₀ arilalkilo, hidrazido, oksimo, boro rūgšties, C₂-C₆ alkoksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, -NH₂SO₂R¹⁴,
10 benziloksilo, halogeno, 2-(1-morfolin)etoksilo, -CO₂R¹³, hidroksamo rūgšties, -CONR¹³NR¹³R¹⁴, ciano grupės, sulfamido, -CHO, C₃-C₆ cikloalkoksilo, -NR¹³R¹⁴, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴), -NO₂, -OR¹³, -NR⁴⁰R⁴¹, -SO_mR¹³, -SO_mNR¹³R¹⁴, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -OC(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)R¹¹, -OC(=O)R¹¹, -B(OH)₂, -OCO₂R¹³, fenilo, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)NR⁴⁰R⁴¹, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄
15 halogenalkoksilo, C₂-C₄ halogenalkenilo, C₁-C₄ halogenalkinilo, -C(=O)NR¹³C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴, -C(=O)NR¹³C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-R¹¹, -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴, -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³, -C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³CO₂R¹³;
20 -(CH₂)_pOR¹³, -(CH₂)_pNHR¹³, -(CH₂)_pCONHR¹³, -(CH₂)_pSO₂NHR¹³, -(CH₂)_nNHCOR¹³, -(CH₂)_pNHCO₂R¹³, -(CH₂)_nOCONHR¹³, -(CH₂)_pNHCONHR¹³, -(CH₂)_pC(=NH)NHR¹³;

C₁-C₄ alkoksilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R¹¹, C₃-C₆ cikloalkilo, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴ arba OH;

25 C₁-C₄ alkilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R¹¹, =NR¹⁴, =NNR¹³C(=O)NR¹³R¹⁴, =NNR¹³C(=O)OR¹³ arba -NR¹³R¹⁴;

C₂-C₄ alkenilo, pakeisto 0-4 R¹¹, C₂-C₄ alkinilo, pakeisto 0-4 R¹¹;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, ir minėtas heterociklinis
30 žiedas yra pakeistas 0-2 R¹²;

R^{32} gali būti 3- arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie žiedo gretimų anglies atomų, kad susidarytų 5- arba 6- naris žiedas, ir minėtas 5- arba 6-naris žiedas prie alifatinių anglies atomų pakeistas pasirinktinai halogenu, C_1 - C_4 alkilu, C_1 - C_4 alkoksilu, hidroksilu arba $-NR^{13}R^{14}$;

5 kai R^{32} yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti $=O$, $=S$, $=NOH$;
ir

kai R^{32} yra prijungtas prie sieros, jis gali būti $=O$;

p yra 0, 1 arba 2;

n yra 1 arba 2;

10 R^{32} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C_1 - C_4 hidroksialkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo ir $-C(R^{14})=N(OR^{14})$;

15 R^{40} yra parinktas iš H arba C_1 - C_3 alkilo; ir

R^{41} yra parinktas iš:

$-C(=O)NR^{13}R^{14}$;

$-C(=O)NR^{13}NR^{13}R^{14}$;

$-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}R^{14}$;

20 $-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}NR^{13}R^{14}$;

$-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}CO_2R^{13}$;

$-C(=O)H$;

$-C(=O)R^{11}$;

$-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkil})-NR^{13}R^{14}$;

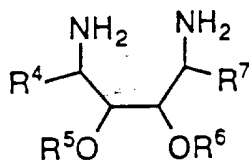
25 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkil})-NR^{13}CO_2R^{13}$; arba

1-3 aminorūgščių, sujungtų tarpusavyje amidiniu ryšiu ir prijungtų prie N atomo per karboksigrupę; ir

visos funkcinės grupės, tokios kaip amino, karboksilo, ketono, aldehido, hidrazino, guanidino, hidroksamo rūgščių, alkoholių, oksimų ir tiolių, kurios
30 aktyvios šio gavimo būdo reakcijose, yra blokuotos tokiu būdu, kad blokuojančios grupės gali būti paliktos arba pašalintos,

kai minėtas gavimo būdas susideda iš šių stadijų:

(1a) stadija: tiesioginis izokarbamido susidarymas: reaguojant junginiui, kurio formulė (X)



(X)

kurioje

R^5 ir R^6 yra tokie patys ir parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_6 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_3 - C_6 alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_1 - C_6 alkilkarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_1 - C_6 alkoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_1 - C_6 alkilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

benzoilo, pakeisto 0-3 R^{12} ;

fenoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R^{12} ;

fenilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R^{12} ;

hidroksilą blokuojančios grupės arba bet kokios grupės, kuri, patekusi į žinduolio organizmą, skyla duodama laisvą hidroksilo grupę; arba

R^5 ir R^6 , alternatyviai, gali būti sujungtos kartu su deguonies atomais, prie kurių jos yra prijungtos, kad sudarytų grupę, parinktą iš:

$-\text{O}-\text{C}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-\text{O}-$,

$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-\text{O}-$,

$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{fenil})-\text{O}-$,

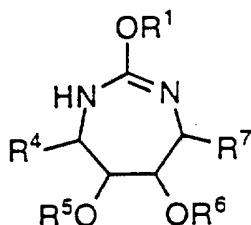
$-\text{OCH}_2\text{SCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$,

$-\text{OC}(=\text{S})\text{O}-$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, ir

$-\text{OC}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{O}-$;

ir kurioje kiti pakaitai yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau;

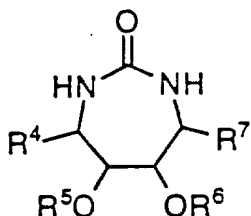
tirpiklyje su tetraalkilortokarbonato pertekliumi $(R^1-O)_4C$, kuriame R^1 yra metilas arba etilas, esant rūgšties, tinkamoje temperatūroje tokį laiką, kurio pakanka, kad susidarytų (II) formulės junginys,



(II)

10 kuris pasirinktinai išskiriamas; arba, alternatyviai,

(1b) stadija: karbamido, po to izokarbamido susidarymas: reaguojant, tinkamu santykiu, junginiui, kurio formulė (X), pasirinktinai esant blokuotai amino bazei, aprotoniniame tirpiklyje, su mažiausiai 1 moliniu ekvivalentu ciklizacijos
15 agento temperatūroje nuo aplinkos iki tirpiklio virimo temperatūros tokį laiką, kurio pakanka, kad susidarytų (I) formulės junginys,

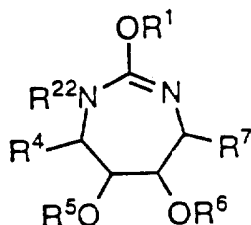


(I)

kurioje visi pakaitai yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, kuris
25 pasirinktinai išskiriamas; ir reaguojant (I) formulės junginiui aprotoniniame tirpiklyje su 1-2 moliniais ekvivalentais deguonį alkilinančio agento (R^1-Y) , kuriame R^1 yra toks, kaip apibrėžta aukščiau ir Y yra $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2$ -aril, $-(CH_3CH_2)_2OBF_4$, arba $-(CH_3)_2OBF_4$, laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (II) formulės junginys, kuris pasirinktinai išskiriamas; ir

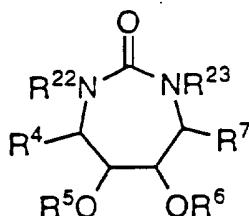
30 (2) stadija: izokarbamido alkilimas: reaguojant (II) formulės junginiui aprotoniniame tirpiklyje su mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu stiprios bazės ir

mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu azotą alkilinančio agento R^{22} -Z (kuriame R^{22} yra toks, kaip apibrėžta (VIa) ir (VIb) formulės junginiams, o Z yra atskylanti grupė, tokia kaip halogenas arba sulfonatas) laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (III) formulės junginys,



(III)

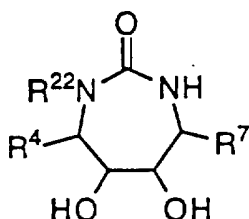
kuriame R^{22} yra kaip apibrėžta aukščiau, kuris pasirinktinai išskiriamas; ir (3a stadija): monoalkilinto izokarbamido alkilinimas: reaguojant (III) formulės junginiui aprotoniniame tirpiklyje su mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu azotą alkilinančio agento R^{23} -Z laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (IV) formulės junginys,



(IV)

kuris pasirinktinai išskiriamas; arba, alternatyviai po (2) stadijos

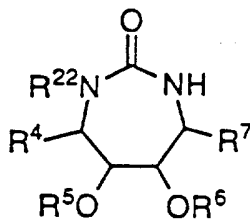
(3b) stadija: monoalkilinto izokarbamido deblokavimas ir pavertimas į karbamidą: reaguojant (III) formulės junginiu su reagentu (ar tam tikromis sąlygomis) arba reagentų deriniu (ar sąlygų deriniu) laiko tarpą, pakankamą, kad įvyktų R^5 , R^6 ir R^1 pašalinimas ir susidarytų (VIa) formulės junginys,



(VIa)

kuris išskiriamas; arba, alternatyviai, po (2) stadijos,

(3c) stadija: monoalkilinto izokarbamido pavertimas monoalkilntu karbamidu: reaguojant (III) formulės junginiui tirpiklyje su mažiausiai 2 moliniais ekvivalentais izokarbamido deguonį dealkilinančio agento laiko tarpą,
5 pakankamą, kad susidarytų (V) formulės junginys,



(V)

kuris pasirinktinai išskiriamas; ir po (3c) stadijos

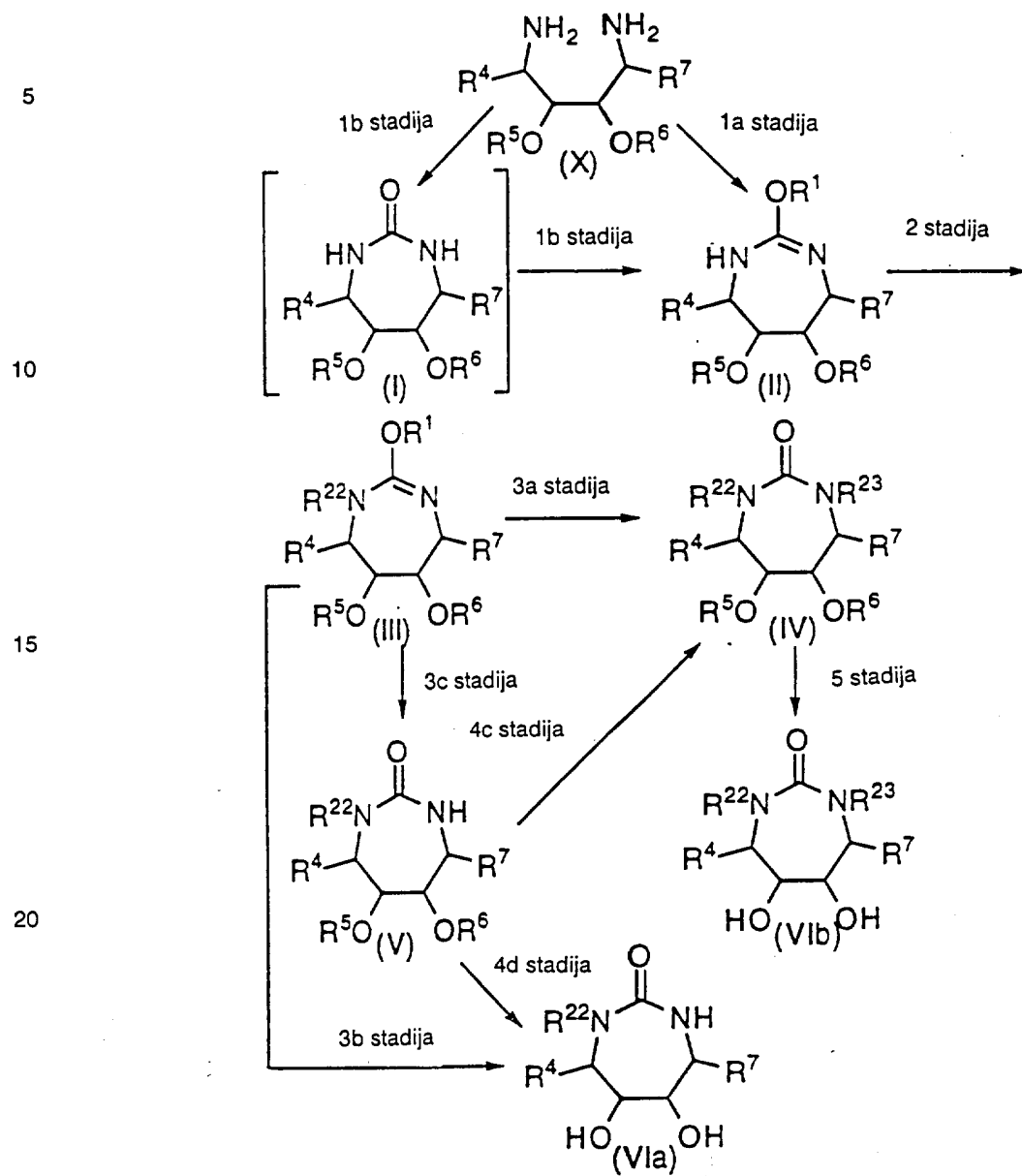
(4c) stadija: monoalkilinto karbamido alkilinimas: reaguojant (V) formulės junginiui aprotoniniame tirpiklyje su mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu stiprios bazės ir mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu azotą alkilinančio agento R^{23} -Z laiko tarpą pakankamą, kad susidarytų (IV) formulės junginys, kuris pasirinktinai išskiriamas; arba, alternatyviai, po (3c) stadijos

(4d) stadija: monoalkilinto karbamido deblokavimas: reaguojant (V) formulės junginiui su reagentu (ar tam tikrose sąlygose) arba reagentų deriniu (ir/ar esant sąlygų deriniui) laiko tarpą, pakankamą, kad atsikiltų R^5 ir R^6 ir susidarytų (VIa) formulės junginys, kuris išskiriamas; ir po (3a) ir (4c) stadijų

(5) stadija: dialkilinto karbamido deblokavimas: reaguojant (IV) formulės junginiui su reagentu (ar tam tikrose sąlygose) arba reagentų deriniu ir/ar esant sąlygų deriniui laiko tarpą, pakankamą, kad atsikiltų R^5 , R^6 ir bet kuri blokuojanti grupė ir/arba funkcinės grupės būtų paverstos į pageidaujamą jų formą, ir susidarytų (VIb) formulės junginys, kuris išskiriamas.

Šio išradimo apimtis bus geriau suprasta pagal 6 schemą.

6 schema

Smulkus išradimo aprašymas

Šis išradimas susijęs su N-monoalkilintų ((VIa) formulė) ir nesimetrinių N,N'-dialkilintų ((VIb) formulė) ciklinių karbamidų gavimu iš tiesios grandinės

diaminodiolų ((X) formulė). Pagal šį išradimą, pirmoje stadijoje tiesios grandinės diaminas ((X) formulė) tiesiogiai arba netiesiogiai ciklizuojamas į izokarbamidą ((II) formulė). Tiesiogiai ((II) junginys gaunamas veikiant (X) junginį tetraalkilortokarbonatu ((1a) stadija). Netiesiogiai ((II) junginys gaunamas veikiant (X) junginį ciklizacijos agentu, kad susidarytų ciklinis karbamidas (I), kuris po to veikiamas deguonį alkilinančiu agentu, kad susidarytų pageidaujami junginiai ((1b) stadija). Veikiant ((II) junginį azotą alkilinančiu agentu, gaunamas ((III) junginys ((2) stadija). (3b) stadijoje ((III) junginys paverčiamas į ((VIa) junginį, veikiant reagentų ir/arba sąlygų deriniu, kuris įgalintų įvykti R^5 ir R^6 atskėlimui bei izokarbamido O-dealkilinimui. ((III) junginys gali būti paverstas į ((VIa) junginį pirmiausiai veikiant reagentu, kuris atskeltų R^1 , kad susidarytų ((V) junginys ((3c) stadija), o po to veikiant ((V) su reagentų ir/arba sąlygų deriniu, kad atskiltų R^5 ir R^6 ((4d) stadija).

Alternatyviai, ((III) junginys gali būti paverstas ((IV) junginiu, veikiant antru azotą alkilinančiu agentu ((3a) stadija). Kitas kelias ((IV) junginiui gauti yra ((V) junginio veikimas azotą alkilinančiu agentu. Pabaigoje ((IV) junginys paverčiamas į pageidaujamą galutinį nesimetrinį N,N'-dipakeistą ciklinį karbamidą ((VIb) veikiant reagentų ir/arba sąlygų deriniu, kurie atskelia R^5 , R^6 ir bet kurią kitą blokuojančią grupę ir pasirinktinai pavers funkcines grupes į pageidaujamas jų formas. Gavimo būdas pagal šį išradimą aprašytas toliau.

20

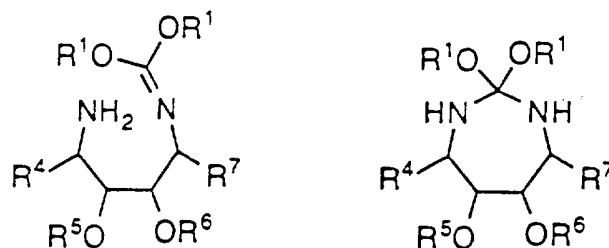
(1a) stadija: tiesioginis izokarbamido susidarymas:

Ši stadija apima tiesios grandinės diamino laisvos bazės arba jos druskos ciklizaciją į ciklinį karbamidą. Tokiu būdu, (X) junginys arba pasirinktinai jo druska, esant mažiausiai vienam moliniam ekvivalentui blokuotos amino bazės, esant rūgšties tirpiklyje veikiamas mažiausiai 1 moliniu ekvivalentu tetraalkilortokarbonato temperatūroje nuo 50 °C iki tirpiklio virimo 5-72 val, kad susidarytų ((II) junginys, kuris pasirinktinai išskiriamas.

Tinkamos šioje stadijoje rūgštys apima, vardinant kaip pavyzdžius ir be jokių apribojimų, ($\pm$) kamparo sulfonrūgštį ir jos stereoisomerus bei p-toluensulfonrūgštį. Rūgšties kiekis gali svyruoti 0,05-1,0 molinio ekvivalento ribose.

Čia vartojamas terminas "tetraalkilortokarbonatas" reiškia reagentą, turintį formulę $(R^1-O)_4C$, kurioje R^1 yra metilas arba etilas.

Suprantama, kad tiesioginis izokarbamido susidarymas iš tiesios grandinės diamino apima mažiausiai du tarpinius produktus,



kurie neišskiriami iš reakcijos mišinio.

Reakcijos tirpikliu gali būti pats tetraalkilortokarbonatas. Kiti tinkami šiai stadijai aprotoniniai tirpikliai apima, vardinant kaip pavyzdžius, bet jais neapsiribojant, metileno chloridą, tolueną, tetrahidrofuraną, metil-tret.-butilo eterį, dimetoksietaną, 1,1,2,2-tetrachloretaną, benzeną, cikloheksaną, pentaną, heksaną, cikloheptaną, metilcikloheksaną, heptaną, etilbenzeną, m-, o- arba p-ksileną, oktaną, indaną, nonaną, naftaleną, 1,3-dioksą, 1,4-dioksą, furaną, anglies tetrachloridą, heksafluorbenzeną, 1,2,4-trichlorbenzeną, o-dichlorbenzeną, chlorbenzeną arba fluorbenzeną.

Čia vartojamas terminas "hidroksilą blokuojančios grupės reagentas" reiškia bet kokį reagentą, žinomą organinės sintezės srityje ir naudojamą hidroksilo grupės blokavimui, kuris gali reaguoti su hidroksilo grupe, ją blokuodamas. Tokios blokuojančios grupės apima išvardintas Greene ir Wuts, "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1991), kuris čia įtrauktas kaip nuoroda. Hidroksilą blokuojančios grupės yra atsparios bazėms ir gali apimti, bet neapsiriboti, alkilo, aromatinio karbamato, eterio ir alkilo tipus. Jų pavyzdžiai yra metilas, metoksimetilas (MOM), metiltiomietilas, benziloksimetilas, t-butoksimetilas, 2-metoksietoksimetilas (MEM), 2,2,2-trichloretoksimetilas, 2- (trimetilsilil)etoksimetilas (SEM), tetrahidropiranilas, tetrahidrofuranilas, tret.-butilas, trifenilmetilas, trimetilsililas, trietilsililas, tret.-butildimetilsililas, tret.-butildifenilsililas, pivalatas arba N-fenilkarbamatas.

Tinkamos hidroksilą blokuojančios grupės taip pat gali apimti šias blokuojančias grupes eterių pavidale: benzilo, alilo, p-metoksibenziloksimetilo, trichloretoksimetilo, p-metoksibenzilo, tret.-butilo, o-nitrobenzilo, trifenilmetilo, oksidimetilen-1,3-diilo, p-metoksifenildifenilmetilo, p-nitrobenzilo ir triizopropilsililo.

5 Sąlygos tetrahidropirano, trifenilmetilo, tetrahidrofuranilo, metoksimetilo, benziloksimetilo, p-metoksibenziloksimetilo, 2-trimetilsililetoksimetilo, tret.-butoksimetilo, metiltiomietilo, 2-metoksietoksimetilo, trichloretoksimetilo, tret.-butilo, p-metoksifenildifenilmetilo pašalinimui gali apimti: (a) 1-4 M HCl bevandeniame arba vandeniniame metanolyje, etanolyje, izopropanolyje, 10 tetrahidrofurane, dioksane arba dietilo eteryje; (b) 1-4 M H₂SO₄ bevandeniame arba vandeniniame metanolyje, etanolyje, izopropanolyje, tetrahidrofurane, dioksane arba dietilo eteryje; (c) polistireno sulfonrūgšties derva bevandeniame arba vandeniniame metanolyje, etanolyje, izopropanolyje, tetrahidrofurane, dioksane arba dietilo eteryje; (d) 10-100 % trifluoractorūgštis dichlormetane; arba 15 (e) p-toluensulfonrūgštis arba kamparo sulfonrūgštis bevandeniame arba vandeniniame metanolyje, etanolyje, izopropanolyje.

Sąlygos benzilo, benziloksimetilo, p-metoksibenziloksimetilo, p-metoksibenzilo, o-nitrobenzilo, p-nitrobenzilo pašalinimui: hidrinimas dalyvaujant 1-17 % paladžio ant anglies, arba paladžio juodžiams. Sąlygos o-nitrobenzilo 20 grupės atskėlimui yra junginio švitinimas (bangos ilgis 320 nm) 5-60 min.

Sąlygos 2-trimetilsililetoksimetilo, tret.-butildimetilsililo, triizopropilsililo, tret.-butildifenilsililo atskėlimui gali apimti: junginio veikimą tetrabutilamonio fluoridu arba vandenilio fluorida piridino kompleksu THF, DMF arba dimetilpropilenkarbamide.

25 Alilo atskėlimo sąlygos gali apimti: alilo eterio izomerizaciją su [Ir(COD)(Ph₂MeP)₂]PF₆ arba (Ph₃P)₃RhCl tetrahidrofurane, dietilo eteryje arba dioksane, po to hidrolizuojant vandeniniu HgCl₂.

Šio išradimo junginiai gali turėti ciklinę acetalio ar ketalio hidroksilą blokuojančią grupę -OC(CH₃)₂O- arba -OCH₂OCH₂O- ar kitas panašias grupes. 30 Čia vartojamas terminas "ciklinė acetalio blokuojanti grupė" apima bet kokią organinėje sintezėje žinomą apsauginę grupę, blokuojančią 1,2-diolo grupę,

susidarant ciklinei acetalio ar ketalio grupei. Tokios blokuojančios grupės yra, bet jomis neapsiriboja, grupės, išvardintos Greene ir Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1991), kuris čia cituojamas. Tokių ciklinių acetalio ar ketalio 1,2-diolą blokuojančių grupių pavyzdžiai yra metileno acetalis, etilideno acetalis, 2,2,2-trichloretiliden acetalis, acetonidas, cikloheptilidenketalis, ciklopentilidenketalis, cikloheksilidenketalis, benzilidenacetalis, fenantrilidenasmetoksimetilenacetalis, ir pakeist bei nepakeisti karbocikliniai dieteriai (tokie kaip oksidimetilen-1,3-diilas), ditioeteriai, mišrūs eteriai, enoliniai eteriai ar ketonai.

(1b) stadija: netiesioginis izokarbamido susidarymas.

Ši stadija susideda iš tiesios grandinės diamino laisvos bazės arba druskos ciklizacijos į ciklinį karbamidą ir po to sekančio deguonies alkilavimo iki izokarbamido. Tokiu būdu, pirmoje šios stadijos dalyje (X) junginys aprotoniniame tirpiklyje -20-30 °C temperatūroje inertiškoje atmosferoje, pasirinktinai esant 0-2 moliniams ekvivalentams blokuotos amino bazės, reaguoja su mažiausiai vienu ekvivalentu tinkamo ciklizacijos agento, kuris gali būti pasirinktinai pridedamas temperatūroje, žemesnėje, nei reakcijos temperatūra, per laiko tarpą nuo 10 min iki 3 dienų, kad susidarytų (I) junginys, kuris pasirinktinai išskiriamas.

"Ciklizacijos agentas" reiškia reagentą ar sąlygas, arba reagentų ir sąlygų derinį, kurie veda į ciklinio karbamido susidarymą iš (II) formulės diamino. Tinkamų ciklizacijos reagentų pavyzdžiai yra, bet jais neapsiriboja, fenilchlorformiatas, feniltetrazoilformiatas, fosgenas, difosgenas, trifosgenas, oksalilo chloridas, C₁-C₄ dialkilkarbonatas, N,N'-disukcinimidilkarbonatas, trichlormetilchlorformiatas, 1,1'-karbonildiimidazolas, etilenkarbonatas, vinilenkarbonatas ir 2(S),3-piridindiilkarbonatas.

Čia vartojamas terminas "blokuota amino bazė" siekia apimti bet kokį skaičių azotą turinčių bazių, kuriose azotas yra apsuptas steriškai sudėtingomis grupėmis taip, kad priėjimas prie azoto yra apsunkintas. Šio išradimo tinkamų blokuotų amino bazių pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, aromatinius ir alifatinius aminus, alkilais pakeistus piridinus, 1,8-diazabicyklo[2.2.2]oktaną

(DABCO), piridiną, 4-pirolidinpiridiną, 4-piperidinpiridiną, N,N-dimetilaminopiridiną (DMAP), trialkilaminus, trietilaminą, N,N-diizopropiletilaminą, N,N-dietilcikloheksilaminą, N,N-dimetilcikloheksilaminą, N,N,N'trietilendiaminą, N,N-dimetiloktilaminą, 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-eną (DBN), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-eną (DBU), arba tetrametileetilendiaminą (TMEDA).

Antroje šios stadijos dalyje (I) junginys aprotoniame tirpiklyje 0-120 °C temperatūroje reaguoja su 1-2 moliniais ekvivalentais deguonį alkilinančio agento (R^1-Y), per 1-24 val. duodamas (II) formulės junginį, kuris yra pasirinktinai išskiriamas.

Čia vartojamas terminas "deguonį alkilinantis agentas" reiškia reagentus, turinčius formulę R^1-Y , kurioje R^1 yra metilas arba etilas, o Y yra atskylanti grupė, tokia kaip sulfonatas arba dialkileteris, susidarantis iš trialkiloksonio borato. Tokių reagentų pavyzdžiai yra, bet jais neapsiriboja, metiltriflatas, metiltozilas, metilbensensulfonatas, trimetiloksonio tetrafluorboratas ir trietiloksonio tetrafluorboratas.

Tinkami šiai stadijai aprotoniniai tirpikliai yra, bet jais neapsiriboja, metileno chloridas, chloroformas, toluenas, tetrahidrofuranas, acetonitrilas, metil-tret.-butilo eteris, dimetoksietanas, etilo acetatas, 1,1,2,2-tetrachloretanas, benzenas, cikloheksanas, pentanas, heksanas, cikloheptanas, metilcikloheksanas, heptanas, etilbenzenas, m-, o- ar p-ksilenas, oktanas, indanas, nonanas, naftalenas, tetrametilkarbamidas, nitrobenzenas, 1,3-dioksanas, 1,4-dioksanas, furanas, dietilo eteris, etilenglikolio dimetilo eteris, etilenglikolio dietilo eteris, dietilenglikolio dimetilo eteris, dietilenglikolio dietilo eteris, trietilenglikolio dimetilo eteris, anglies tetrachloridas, bromdichlormetanas, dibromchlormetanas, bromoformas, chloroformas, dibrommetanas, butilo chloridas, trichloretilenas, 1,1,1-trichloretanas, 1,1,2-trichloretanas, 1,1,-dichloretanas, 2-chlorpropanas, heksafluorbenzenas, 1,2,4-trichlorbenzenas, o-dichlorbenzenas, chlorbenzenas arba fluorbenzenas.

(2) stadija: izokarbamido alkilinimas.

Ši stadija apima izokarbamido monoalkilinimą azotą alkilinančiu agentu. Tokiu būdu, (II) junginys aprotoniniame tirpiklyje 0-30 °C temperatūroje reaguoja su mažiausiai 1 moliniu ekvivalentu stiprios bazės ir mažiausiai 1 moliniu ekvivalentu azotą alkilinančio agento, per 6-24 val. duodamas (III) formulės junginį.

Čia vartojamas terminas "azotą alkilinantis agentas" reiškia reagentą, turintį formulę $R^{22}-Z$ arba $R^{23}-Z$, kurioje R^{22} ir R^{23} yra tokie kaip apibrėžta aukščiau, o Z yra atskylanti grupė, tokia kaip įprastai vartojamos alkilinant azotą. Tinkamos Z grupės gali apimti halogenidus ir sulfonatus, kurių pavyzdžiai yra, bet jais neapsiriboja, Br, Cl, I ir $R^3-SO_3^-$. Čia R^3 yra bet kuri grupė, paprastai esanti prie sieros atomo sulfoninėse rūgštyse arba esteriuose, kurie vartojami kaip alkilinantys agentai.

Čia vartojamas terminas "stipri bazė" reiškia bazę, sugebančią atskelti H nuo izokarbamido protonuoto azoto. Tinkamos bazės apima, bet jomis neapsiriboja, neorganines bazines, tokias kaip metalų alkoksida, fosfatai, karbonatai ir hidridai. Tokių bazių pavyzdžiai yra, bet jais neapsiriboja, natrio hidridas, kalio tret.-butoksidas, kalio hidridas, ličio karbonatas, natrio karbonatas, kalio karbonatas ir cezio karbonatas. Tinkami šiai stadijai aprotoniniai tirpikliai apima, bet jais neapsiriboja, dimetilformamidą, dimetilsulfoksida, tetrahidrofuraną, dimetoksietaną, benzeną, tolueną ir N-metilpirolidoną.

(3a) stadija: monoalkilinto izokarbamido alkilinimas.

Ši stadija apima izokarbamido antrojo azoto alkilinimą, siekiant gauti nesimetrinį N,N'-dialkilintą ciklinį karbamidą. Šioje stadijoje azoto alkilinimas vyksta vienu metu su izokarbamido vortimu į karbamidą. Tokiu būdu, (III) junginys veikiamas azotą alkilinančiu agentu ($R^{23}-Z$, kaip aprašyta aukščiau) 45-90 °C temperatūroje 12-24 val., kad susidarytų (IV) junginys, kuris pasirinktinai išskiriamas.

(3b) stadija: monoalkilinto izokarbamido deblokavimas ir pavertimas į karbamidą.

Ši stadija apima vienu metu vykstančius diolo grupės deblokavimą ir izokarbamido pavertimą į karbamidą, gaunant N-monoalkilintą ciklinį karbamidą.

5 Ši stadija vykdoma vietoj (3a) stadijos, kai pageidaujamas produktas yra N-monopakeistas, o ne N,N'-dipakeistas ciklinis karbamidas. Ši stadija taip pat gali būti įvykdyta alternatyviai (3c) ir (4d) stadijų deriniui, kurių produktas yra tas pats N-monopakeistas deblokuotu diolu ciklinis karbamidas. Tokiu būdu, (III) junginys veikiamas reagentų ir/arba sąlygų deriniu laiko tarpą, pakankamą, kad atskiltų R¹, R⁵, R⁶ ir bet kuri kita blokuojanti grupė, kad susidarytų (VIa) junginys. Tokio vienu metu vykstančio virtimo pavyzdys yra (III) junginio, kuriame R¹, R⁵ ir R⁶ yra labilios rūgšties atžvilgiu grupės, veikimas mineraline rūgštimi, tokia kaip hidrochlorido rūgštis arba sulfato rūgštis, vandenyje, arba veikimas organine rūgštimi, tokia kaip trifluoracto rūgštis, tirpiklyje arba Dowex 50 kationų mainų derva (H⁺) formoje vandenyje, kad susidarytų (VIa) junginys. Kiti tinkami tirpikliai apima metanolį, etanolį ir tetrahidrofurą.

10

15

(3c) stadija: monoalkilinto izokarbamido pavertimas monoalkilintu karbamidu.

20 Ši stadija apima selektyvų izokarbamido vartimą į karbamidą, paliekant diolą blokuojančias grupes R⁵ ir R⁶ nepalietas. Šios stadijos produktas (V) yra paverčiamas arba į (VIa) junginį (4d) stadijoje, arba į (IV) junginį (4c) stadijoje. Tokiu būdu, (III) junginys tirpiklyje 30-250 °C temperatūroje veikiamas izokarbamido deguonį dealkilinančiu agentu 0,5-120 val., kad susidarytų (V) junginys, kuris yra pasirinktinai išskiriamas.

25

Čia vartojamas terminas "izokarbamido deguonį dealkilinantis agentas" reiškia bet kurį reagentą ar reagentų derinį, kuris sukelia R¹ atskilimą. Tokio reagento pavyzdys yra hidrazinas. Tokiu būdu, kai R⁵ ir R⁶ yra hidrazinui atspari grupė, tokia kaip acetonidas arba oksidimetilen-1,3-diilas, o R¹ yra metilas, tada veikiant (III) junginį hidrazinu gaunamas (V) junginys. Kai R⁵ ir R⁶ yra bazei

30

atsparios grupės, R^1 atskėlimui gali būti naudojamas natrio hidroksidas (1 N) arba natrio metoksidas alkoholyje arba vandenyje, arba kitame tinkamame tirpiklyje.

(4c) stadija: monoalkilinto karbamido alkilinimas.

5 Ši stadija apima N-monopakeisto ciklinio karbamido nepakeisto azoto alkilinimą, siekiant gauti nesimetrinį N,N'-dipakeistą ciklinį karbamidą. Ši stadija yra antroji iš derinio su (3c) stadija, kuris įgalina gauti (IV) junginį alternatyviu būdu. Tokiu būdu, (V) junginys aprotoniniame tirpiklyje 0-30 °C temperatūroje reaguoja su mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu stiprios bazės ir su mažiausiai
10 vienu moliniu ekvivalentu azotą alkilinančio agento R^{23} -Z 0,5-24 val., kad susidarytų (IV) junginys.

Stipri bazė, kuriai teikiama pirmenybė, yra natrio hidridas arba kalio tret.-butoksidas.

Tinkami šiai stadijai aprotoniniai tirpikliai yra, bet jais neapsiriboja,
15 dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas, tetrahidrofuranas, dimetoksietanas, benzenas, toluenas ir N-metilpirolidonas.

(4d) stadija: monoalkilinto karbamido deblokavimas.

Ši stadija apima blokuojančių grupių atskėlimą nuo blokuoto N-monopakeisto ciklinio karbamido, kad susidarytų deblokuotas N-monopakeistas ciklinis karbamidas. Tokiu būdu, (V) junginys tirpiklyje reaguoja su reagentų ir/arba sąlygų deriniu laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (VIa) junginys. Tokio derinio pavyzdys yra šilta hidrochlorido rūgštis R^5 ir R^6 atskėlimui, kai šios grupės yra labilios rūgšties atžvilgiu.

25 Tinkamas šiai stadijai tirpiklis parenkamas, atsižvelgiant į konkretų virtimą, kuris bus vykdomas. Toks tinkamas tirpiklis bus inertiškas reakcijos sąlygų ir reagentų atžvilgiu, tačiau jis ir pats gali dalyvauti deblokavime.

(5) stadija: N,N'-dipakeisto ciklinio karbamido deblokavimas.

30 Ši stadija apima (IV) junginio deblokavimą, siekiant gauti (VIb) junginį. Į šią stadiją gali įeiti daugiau nei vienos blokuojančios grupės atskėlimas ir/arba

funkcinių grupių R^4 , R^7 , R^{22} ir R^{23} pavertimas į pageidaujamą jų formą. Vienas šios stadijos pavyzdžių yra (IV) junginio, kuriame R^5 ir R^6 yra sujungti kartu, kad sudarytų $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, reakcija tirpiklyje su vandenine mineraline rūgštimi, tokia kaip hidrochlorido rūgštis, laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (VIb) junginys.

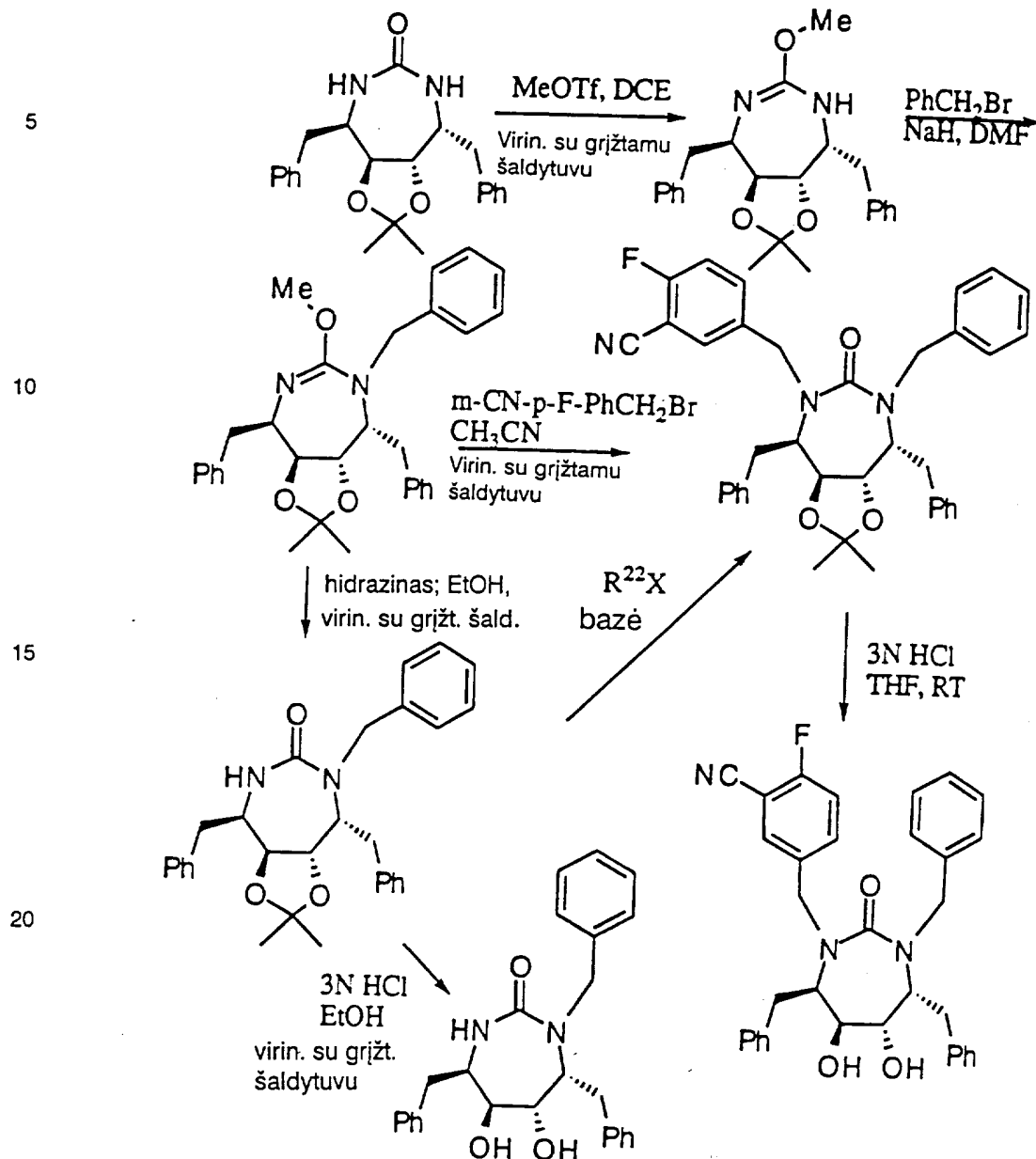
5 Teisingas tirpiklio parinkimas šiai stadijai priklauso nuo konkretaus virimo, kuris bus atliekamas.

Kaip aprašyta aukščiau, šio išradimo metodas gali būti geriau suprastas pagal 7 schemą. Ši schema bet koku atveju neriboja išradimo apimties, bet tarnauja tik kaip vieno iš daugelio išradimo įgyvendinimo būdų pavyzdys.

10 Čia aprašyti junginiai gali turėti asimetrinius centrus. Visos chiralinės, diastereomerinės ir raceminės formos įeina į šį išradimą. Čia aprašytuose junginiuose taip pat gali būti daug olefininių, $\text{C}=\text{N}$ dvigubų jungčių izomerų, ir visi tokie stabilūs izomerai turimi mintyje šiame išradime. Suprantama, kad kai kurie šio išradimo junginiai turi asimetriškai pakeistą anglies atomą, ir gali būti išskirti
15 optiškai aktyvioje ar raceminėje formoje. Šioje srityje gerai žinomi optiškai aktyvių formų gavimo būdai, tokie kaip raceminių formų išskirstymas arba sintezės metu, iš optiškai aktyvių pradinių medžiagų. Taip pat suprantama, kad šio išradimo junginių cis ir trans geometriniai izomerai yra aprašyti ir gali būti gauti izomerų mišinio arba atskirų izomerinių formų pavidale. Turima galvoje visos chiralinės,
20 diastereomerinės, raceminės formos ir visi geometriniai struktūros izomerai, jei specialiai nenurodyta specifinė stereochemija ar izomero forma.

Čia vartojamas terminas "aminą blokuojanti grupė" (arba "N-blokuojanti") reiškia bet kurią grupę, žinomą organinės sintezės srityje aminogrupių blokavimui. Čia vartojamas terminas "aminą blokuojančios grupės reagentas" reiškia bet koki
25 organinės sintezės srityje žinomą reagentą aminogrupių blokavimui, kuris gali reaguoti su aminu, padarydamas aminogrupę blokuota aminogrupe.

7 schema



Tokios aminų blokuojančios grupės apima išvardintas Greene ir Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York (1991) ir "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981), kurie čia cituojami. Aminų blokuojančių grupių pavyzdžiai apima, bet jais neapsiriboja, šias grupes: 1) acilo tipo, tokias kaip formilo, trifluoracetilo, ftalilo, p-toluensulfonilo; 2) aromatinių karbamatų tipo, tokias kaip benziloksikarbonilo

(Cbz) ir pakeistas benziloksikarbonilo grupės, 1-(p-bifenil)-1- metiletoksikarbonilo ir 9-fluorenilmetiloksikarbonilo (Fmoc); 3) alifatinių karbamatų tipo, tokias kaip tret.-butoksikarbonilo (Boc), etoksikarbonilo, diizopropilmetoksikarbonilo ir aliloksikarbonilo; 4) ciklinių alklikarbamatų tipo, tokias kaip ciklopentiloksikarbonilo ir adamantiloksikarbonilo; 5) alkilo tipo, tokias kaip trifenilmetilo ir benzilo grupės; 6) trialkilsilanas, toks kaip trimetilsilanas; ir 7) tiolį turinčios, tokios kaip feniltiokarbonilo ir ditasukcinoilo.

Aminą blokuojančios grupės gali apimti, bet jomis neapsiriboja, šias grupes: 2,7-di-tret.-butil-[9-(10,10-diokso-10,10,10,10-tetrahidrotioksantil)]metil-oksikarbonilą; 2- trimetilsililetiloksikarbonilą; 2-feniletiloksikarbonilą; 1,1-dimetil-2,2-dibrometiloksikarbonilą; 1-metil-1-(4-bifenilil)etiloksikarbonilą; benziloksikarbonilą; p-nitrobenziloksikarbonilą; 2-(p-toluensulfonil)etiloksikarbonilą; m-chloro-p-aciloksibenziloksikarbonilą; 5-benzilizoksazolilmetiloksikarbonilą; p-(dihidroksiboril)benziloksikarbonilą; m-nitrofeniloksikarbonilą; o-nitrobenziloksikarbonilą; 3,5-dimetoksibenziloksikarbonilą; 3,4-dimetoksi-6-nitrobenziloksikarbonilą; N'-p-toluensulfonilaminokarbonilą; t-amiloksikarbonilą; p-deciloksibenziloksikarbonilą; diizopropilmetiloksikarbonilą; 2,2-dimetoksi-karbonilviniloksikarbonilą; di(2-piridil)metiloksikarbonilą; 2-furanilmetiloksikarbonilą; ftalimidą; ditasukcinimidą; 2,5-dimetilpirolą; benzilą; 5-dibenzilsuberilą; trifenilmetilą; benzilideną; difenilmetileną ar metansulfonamidą.

Kai bet kuris kintamasis (pavyzdžiui, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, ir t.t.), pasirodo daugiau nei vieną kartą bet kurioje junginio sudedamojoje dalyje ar formulėje, jo apibūdinimas kiekvienu atveju yra nepriklausomas nuo apibūdinimo kiekvienu kitu atveju. Pavyzdžiui, jei pasakyta, kad grupė pakeista 0-3 R^{11} , tuomet minėta grupė gali būti pasirinktinai pakeista iki trijų R^{11} , ir kiekvienu atveju R^{11} yra nepriklausomai parinkta iš galimų R^{11} sąrašo. Taip pat pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai leidžiami tik tada, jei tokie deriniai duoda stabilų junginį. Stabilus junginys ar stabili struktūra čia suprantama kaip junginys, pakankamai pastovus, kad išliktų išskiriant jį iš reakcijos mišinio iki tinkamo grynumo. Panašiai, pavyzdžiui, grupės $-C(R^{11})_2-$ atveju, kiekvienas iš dviejų pakaitų R^{11} prie C yra nepriklausomai parenkamas iš apibrėžto galimų R^{11} sąrašo.

Kai ryšys su pakaitu parodytas kaip kertantis ryšį tarp dviejų žiedo atomų, toks pakaitas gali būti prijungtas prie bet kurio žiedo atomo. Kai pakaitas minimas nenurodant atomo, per kurį jis yra prijungtas prie likusios junginio dalies, tuomet toks pakaitas gali būti prijungtas per bet kurį atomą. Pavyzdžiui, kai pakaitas yra

5 piperazinilas, piperidinilas arba tetrazolilas, jei nenurodyta kitaip, minėta pipoerazinilo, pieperidinilo arba tetrazolilo grupė gali būti prijungta prie likusios junginio dalies per bet kurį tokios piperazinilo, pieperidinilo arba tetrazolilo grupės atomą.

Pakaitų ir/arba kintamųjų deriniai leidžiami tik tada, jei tokie deriniai duoda

10 stabilūs junginius. Stabilus junginys ar stabili struktūra čia suprantama kaip junginys, pakankamai pastovus, kad išliktų išskiriant jį iš reakcijos mišinio iki tinkamo grynumo ir įvedant jį į efetyvų terapinį agentą.

Čia vartojamas terminas "alkilas" apima tiek šakotos, tiek tiesios grandinės alifatines angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių;

15 "halogenalkilas" apima tiek šakotų, tiek tiesios grandinės sočių alifatinių angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą skaičių anglies atomų, pakeistų 1 ar daugiau halogenų (pavyzdžiui, $-C_vF_w$, kur v = nuo 1 iki 3 ir w = nuo 1 iki $(2v+1)$); "alkoksilas" reiškia alkilo grupę su nurodytu anglies atomų skaičiumi, prijungtą per deguonies tiltelį; "cikloalkilas" apima sočias ciklines grupes, įskaitant mono-,

20 bi- arba poli-ciklines žiedų sistemas, tokias kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, adamantilas ir ciklooktilas; "bicikloalkilas" apima sočias biciklines grupes, tokias kaip [3.3.0]biciklooktanas, [4.3.0]biciklononanas, [4.4.0]biciklodekanas (dekalinas), [2.2.2]biciklooktanas ir t.t. "Alkenilas" apima tiesios arba šakotos grandinės angliavandenilių grandinės ir

25 vieną ar daugiau nesočių ryšių tarp anglies atomų, kurie gali būti bet kurioje stabilioje grandinės vietoje, tokias kaip etenilą, propenilą, ir pan.; "Alkinilas" apima tiesios arba šakotos grandinės angliavandenilių grandinės ir vieną ar daugiau trigubų ryšių tarp anglies atomų, kurie gali būti bet kurioje stabilioje grandinės vietoje, tokias kaip etinilą, propinilą, ir pan.;

30 Terminai "-(alkil)-", "-(alkenil)-", "-(fenil)-" ir panašūs, nurodo alkilo, alkenilo ir fenilo grupes, atitinkamai, kurios prie likusios struktūros dalies prijungtos dviem

ryšiais. Tokios grupės alternatyviai ir ekvivalentiškai gali būti apibrėžtos kaip „alkilenas“, „alkenilenas“, „fenilenas“, atitinkamai, ir panašiai.

„Alkilkarbonilas“ apima alkilo grupę su nurodytu anglies atomų skaičiumi, prijungtą prie junginio likusios dalies nurodytoje vietoje per karbonilo grupę. „Alkilkarbonilamino“ reiškia alkilo grupę su nurodytu anglies atomų skaičiumi, per karbonilo grupę prijungtą prie amino tiltelio, kur tiltelis yra prijungtas prie likusios junginio dalies nurodytoje vietoje. „Alkilkarboniloksilas“ reiškia alkilo grupę su nurodytu anglies atomų skaičiumi, prijungtą prie karbonilo grupės, kur karbonilo grupė prijungta prie likusios junginio dalies nurodytoje vietoje per deguonies atomą. Čia vartojamas „halogenas“ reiškia fluorą, chlorą, bromą ir jodą; o „priešjonis“ reiškia mažą neigiamo krūvio dalelę, tokią kaip chloridas, bromidas, hidroksidas, acetatas, sulfatas ir panašiai.

Čia vartojami „arilas“ arba „aromatinė liekana“ reiškia fenilą arba naftilą; terminas „arilalkilas“ reiškia arilo grupę, prijungtą per alkilo tiltelį. Pavyzdžiui, terminas „C₇-C₁₀ arilalkilas“ reiškia arilo grupę, prijungtą per C₁-C₄ alkilo tiltelį prie likusios junginio dalies; terminas „(C₁-C₃ alkil)arilas“ reiškia C₁-C₃ alkilo grupę, kuri per arilo grupę prijungta prie likusios nurodyto junginio dalies; terminas „aril(C₁-C₃ alkilas)“ reiškia arilo grupę, prijungtą prie likusios nurodyto junginio dalies per C₁-C₃ alkilo grupę.

Čia vartojamas terminas „karbociklas“ arba „karbociklinė liekana“ reiškia bet kokį stabilų 3-7-narį monociklinį arba biciklinį arba 7-14-narį biciklinį arba triciklinį, arba iki 26 narių policiklinį anglies žiedą, kai bet kuris iš jų gali būti sotus, dalinai nesotus arba aromatinis. Tokių karbociklų pavyzdžiai yra, bet jais neapsiriboja, ciklopropilas, ciklopentilas, cikloheksilas, fenilas, bifenilas, naftilas, indanilas, adamantilas arba tetrahidronaftilas (tetralinas).

Čia vartojamas terminas „heterociklas“ reiškia stabilų 5-7-narį monociklinį arba biciklinį arba 7-10-narį biciklinį heterociklinį žiedą, kuris yra arba, sotus arba nesotus ir kuris susideda iš anglies atomų ir 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš grupės, susidedančios iš N, O ir S, ir kuriame azoto ir sieros heteroatomai pasirinktinai gali būti oksiduoti, o azotas pasirinktinai gali būti ketvirtinis, ir apima bet kokią biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš aukščiau

apibrėžtų heterociklinių žiedų yra kondensuotas su benzeno žiedu. Heterociklinis žiedas gali būti sujungtas su kita grupe per bet kurį heteroatomą arba anglies atomą, kad susidariusi struktūra būtų stabili. Čia aprašyti heterocikliniai žiedai gali turėti pakaitų prie anglies ar azoto atomų, jei susidaręs junginys yra stabilus.

5 Tokių heterociklų pavyzdžiai yra, bet jais neapsiriboja, 1H-indazolas, 2-pirolidonilas, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilas, 2H-pirolilas, 3H-indolilas, 4-piperidonilas, 4 α H-karbazolas, 4H-chinolizinilas, 6H-1,2,5-tiadiazinilas, akridinilas, azocinilas, benzofuranilas, benzotiofenilas, karbazolas, chromanilas, chromenilas, cinolinilas, dekahidrochinolinilas, furanilas, furazanilas, imidazolidinilas, imidazolinilas,

10 imidazolilas, indolinilas, indolizinilas, indolilas, izobenzofuranilas, izochromanilas, izoindolinilas, izoindolilas, izochinolinilas (benzimidazolilas), izotiazolilas, izoksazolilas, morfolinilas, naftiridinilas, oktahidroizochinolinilas, oksazolidinilas, oksazolilas, fenantridinilas, fenantrolinilas, fenarsazinilas, fenazinilas, fenotiazinilas, fenoksantiinilas, fenoksazinilas, ftalazinilas, piperazinilas,

15 piperidinilas, pteridinilas, purinilas, piranilas, pirazinilas, pirozolidinilas, pirazolinilas, pirazolilas, piridazinilas, piridinilas, piridilas, pirimidinilas, pirolidinilas, pirolinilas, pirolilas, chinazolinilas, chinolinilas, chinoksalinilas, chinuklidinilas, karbolinilas, tetrahidrofuranilas tetrahidroizochinolinilas, tetrahidrochinolinilas, tetrazolilas, tiantenilas, tiazolilas, tienilas, tiofenilas, triazinilas, ksantenilas. Taip

20 pat yra įtraukti kondensuoti žiedai ir spiro junginiai, turintys, pavyzdžiui, aukščiau paminėtus heterociklus.

Čia vartojamas terminas "pakeistas" reiškia, kad bet kuris vienas ar daugiau vandenilių prie nurodyto atomo yra pakeistas parinkta iš nurodytų grupė, su sąlyga, kad nurodyto atomo normalus valentingumas neviršijamas, ir kad

25 pakeitimas duoda stabilų junginį. Kai pakaitas yra ketogrupė, (t.y., =O), tuomet yra pakeisti du vandeniliai prie atomo.

Čia vartojamas terminas "aminorūgštis" reiškia organinį junginį, turintį tiek bazinę aminogrupę, tiek rūgštinę karboksigrupę. Šis terminas apima gamtines aminorūgštis, modifikuotas ir nejprastas aminorūgštis, taip pat aminorūgštis,

30 kurios yra gamtinės kilmės, bet paprastai neįeina į baltymų sudėtį. Šis terminas apima modifikuotas ir nejprastas aminorūgštis, tokias kaip aprašytos, pavyzdžiui,

Roberts ir Vellaccio (1983) The Peptides, 5:342-429, kurio nurodymai čia įtraukti kaip nuorodos. Modifikuotos ar neįprastos aminorūgštys, kurios gali būti naudojamos įgyvendinant išradimą, yra, bet jomis neapsiriboja, D-aminorūgštys, hidroksilizinas, 4-hidroksiprolinas, N-Cbz-blokuota aminorūgštis, ornitinas, 2,4-
5 diaminobutano rūgštis, homoargininas, norleucinas, N-metilaminobutano rūgštis, naftilalaninas, fenilglicinas, β -fenilprolinas, tret.-leucinas, 4-aminocikloheksilalaninas, N-metil-norleucinas, 3,4-dehidroprolinas, N,N-dimetilaminoglicinas, 4-aminopiperidin-4-karboksirūgštis, 6-aminoheksano rūgštis, trans-4-(aminometil)-cikloheksankarboksirūgštis, 2-, 3- ir 4-(aminometil)-
10 benzoinė rūgštis, 1-aminociklopentano karboksirūgštis, 1-aminociklopropano karboksirūgštis ir 2-benzil-5-aminopentano rūgštis.

Čia vartojamas terminas "aminorūgšties liekana" reiškia tą aminorūgšties (kaip apibrėžta čia) dalį, kuri yra peptide.

Čia vartojamas terminas "peptidas" reiškia junginį, kuris susideda iš dviejų
15 ar daugiau aminorūgščių (kaip čia apibrėžta), kurios yra sujungtos peptidiniu ryšiu. Terminas "peptidas" taip pat apima junginius, turinčius tiek peptidinę, tiek nepeptidinę dalį, tokius kaip pseudopeptidai arba į peptidus panašios liekanos ar kiti ne aminorūgščių komponentai. Tokie junginiai, turintys tiek peptidinius, tiek nepeptidinius komponentus, gali būti vadinami "peptidų analogais".

20 Terminas "peptidinis ryšys" reiškia kovalentinį amido ryšį, sudarytą, išsiskiriant molekulei vandens, tarp vienos aminorūgšties karboksigrupės ir antros aminorūgšties aminogrupės.

Čia vartojamas terminas "farmaciškai priimtinos druskos" reiškia pareikštų junginių darinius, kuriuose pradinis junginys yra modifikuotas, sudarant jo druskas
25 su rūgštimi arba baze. Farmaciškai priimtinių druskų pavyzdžiai yra, bet jais neapsiriboja, bazinių liekanų, tokių kaip aminai, mineralinių arba organinių rūgščių druskos; rūgštinių liekanų, tokių kaip karboksirūgštys, šarminių metalų arba organinės druskos, ir panašiai. Farmaciškai priimtinos druskos apima įprastas netoksines susidariusio pradinio junginio druskas arba ketvirtines amonio
30 druskas, pavyzdžiui, su netoksiškais neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Pavyzdžiui, tokios įprastos netoksiškos druskos apima druskas,

sudarytas su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip hidrochlorido, hidrobromido, sulfato, sulfamo, fosfato, nitrato rūgštys ir pan.; ir druskas, gautas su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip acto, propano, gintaro, glikolio, stearino, pieno, obuolių, vynuogių, citrinų, askorbo, 4,4'-metilen-bis(3-hidroksi-2-naftalenkarboksirūgštis), maleino, hidroksimaleino, fenilacto, glutamo, benzenkarboksirūgštis, salicilo, sulfanilo, 2-acetoksibenkarboksirūgštis, fumaro metilbenzensulfonrūgštis, metansulfonrūgštis, etano disulfonrūgštis, oksalo, izotiono rūgštis ir pan.

Šio išradimo farmaciškai priimtinos druskos gali būti susintetintos įprastais būdais iš pradinių junginių, kurie turi bazinę ar rūgštinę grupę. Bendrai, tokios druskos gali būti gautos reaguojant tų junginių laisvos rūgšties ar bazės formai su stochiometriniais atitinkamos bazės ar rūgšties kiekiais vandenyje arba organiniame tirpiklyje, arba jų mišinyje; paprastai pirmenybė teikiama nevandeninei terpei, tokiai kaip eteris, etilo acetatas, etanolis, izopropanolis arba acetonitrilas. Tinkamų druskų sąrašą galima rasti Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, kuris čia įtraukiamas kaip nuoroda.

Čia naudojama frazė "farmaciškai tinkamas" nurodo tuos junginius, medžiagas, kompozicijas ir/arba dozavimo formas, kurie medicininio požiūriu tinka naudoti kontaktuojant su žmogaus ir gyvūnų audiniais, be pastebimesnio toksiškumo, suerzinimo, alerginio atsako ar kitų problemų arba komplikacijų ir atitinka priimtina naudą ir pavojaus santykį.

Salygos, kurioms teikiama pirmenybė

(1a) stadija:

Teikiama pirmenybė hidroksilą blokuojančiai grupei, kurioje R^5 ir R^6 nesujungiami kartu. Geresnis tetralkilortokarbonatas yra tetraetilortokarbonatas.

(1b) stadija:

Hidroksilą blokuojanti grupė, kuriai teikiama pirmenybė, yra acetonidas arba oksidimetilen-1,3-diilas. Kai ji yra acetonidas, teikiama pirmenybė atskėlimo

sąlygoms, kuriose junginio reakcija su tokia grupe vyksta toluene arba chlorbenzene su 2-10 molinių ekvivalentų tinkamos rūgšties, esant 2-50 molinių ekvivalentų alkoholio, 1-4 val., kad susidarytų deblokuotas junginys, kuris išskiriamas.

5 Kai R^5 ir R^6 yra sujungti, kad sudarytų $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, teikiama pirmenybė ciklizacijos agentui, kuris yra fosgenas arba trifosgenas. Teikiama pirmenybė molinių ekvivalentų santykiui tarp ciklizacijos agento ir fosgeno 1,0-2,5, ir tarp ciklizacijos agento ir trifosgeno - 0,4-0,6.

Kai R^5 ir R^6 nėra sujungti kartu, teikiama pirmenybė ciklizacijos agentui
10 karbonildiimidazolui (CDI). Geriau, kad pridama 1,1 ekvivalento CDI.

Reakcijos tirpikliai, kuriems teikiama pirmenybė, apima tolueną, acetonitrilą, tetrahidrofuraną, metil-tret.-butilo eterį, dimetoksietaną, etilo acetatą, 1,1,2,2-tetrachloretaną ir metileno chloridą. Geresnis tirpiklis yra acetonitrilas.

Jei reakcijoje naudojama diamino druska, teikiama pirmenybė blokuotai
15 bazei.

Reakcijoje su CDI teikiama pirmenybė blokuotai amino bazei trietilaminui. Geriau, jei dedama 1,1 ekvivalento blokuotos amino bazės.

Blokuota amino bazė reakcijoje su fosgenu, kuriai teikiama pirmenybė, yra diizopropiletilaminas. Blokuotos amino bazės kiekis, kuriam teikiama pirmenybė,
20 yra 2,0-4,0 moliniai ekvivalentai.

Teikiama pirmenybė 0 °C reakcijos temperatūrai. Geriau, jei ciklizacijos agentas sudedamas žemesnėje nei 0 °C temperatūroje, o po to reakcijos mišinys sušildomas iki 20-25 °C.

Degunį alkilinant agentas, kuriam teikiama pirmenybė, yra metiltriflatas.

25 Teikiama pirmenybė, kad reakcijos eigoje ciklizacijos agentas būtų sudėtas porcijomis.

(2) stadija:

Stipri bazė, kuriai teikiama pirmenybė, yra metalo hidridas. Geresnis metalo
30 hidridas yra natrio hidridas.

Gavimo būdo produktu apimtis:

Pagal šį išradimą pirmenybė teikiama gavimo būdai junginių, kurių formulės (VIa) ir (VIb),

5 kuriose R^4 ir R^7 yra kiekvienu atveju nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1-C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ; C_2-C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

R^{11} kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

10 H, ketogrupės, halogeno, cianogrupės, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-CO_2R^{13}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-OR^{13}$, $-S(O)_mR^{13}$, C_2-C_4 alkenilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_3-C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; C_1-C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; aril(C_1-C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12} ; C_5-C_{14} karbociklinės liekanos, pakeistos 0-3 R^{12} ; ir 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra

15 pakeista 0-3 R^{12} ;

R^{11A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

20 H, ketogrupės, halogeno, cianogrupės, $-CH_2N(R^{13A})R^{(14A)}$, OR^{13A} , $-N(R^{13A})R^{(14A)}$, C_2-C_4 alkenilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_3-C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , C_1-C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , aril(C_1-C_3 alkilo)-, pakeisto 0-2 R^{12A} ; NO_2 , C_1-C_6 alkilo arba fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCH_3 arba OH; ir 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12A} ;

25 R^{12} , būdamas pakaitu prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

fenilo, benzilo, fenetilo, benziloksilo, halogeno, nitrogrupės, ciano grupės, C_1-C_4 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_7-C_{10} arilalkilo, C_1-C_4 alkoksilo, formilo, C_3-C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13}$, C_2-C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai

30 pakeisto $-Si(CH_3)_3$, C_1-C_4 hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, $-S(O)_mR^{13}$, CF_3 , 2-(1-morfolin)etoksilo, CO_2H , hidroksamo rūgšties, hidrazido,

$-C(R^{14})=N(OR^{14})$, sulfamido; ir 5- arba 6-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš deguonies, azoto arba sieros;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš benzilo ir metilo;

R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

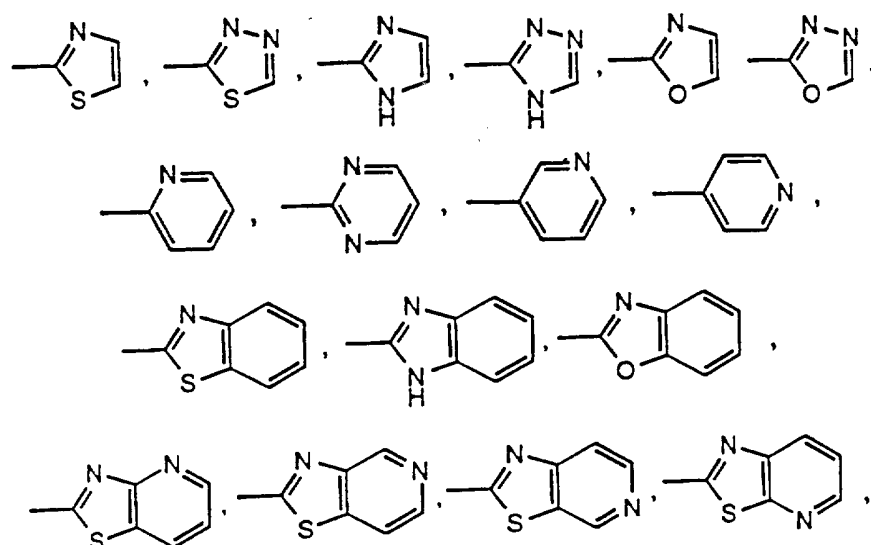
fenilo, benzilo, fenetilo, benziloksilo, halogeno, nitrogrupės, ciano grupės, C_1-C_4 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_7-C_{10} arilalkilo, C_1-C_4 alkoksilo, formilo, C_3-C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13A}$, C_2-C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$, $-S(O)_mMe$, ir 5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros.

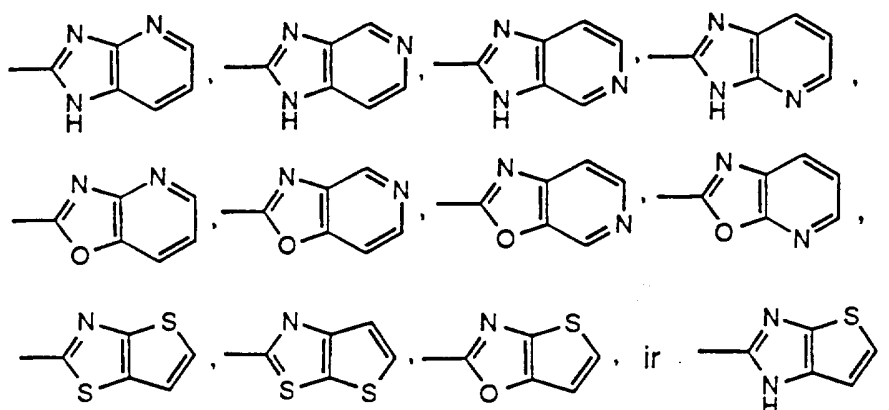
R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

fenilo, benzilo, fenetilo, C_1-C_4 alkoksilo, C_1-C_4 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_2-C_6 alkoksialkilo, C_1-C_4 alkoksikarbonilo, C_1-C_4 alkilkarboniloksilo, C_1-C_4 alkilkarbonilo, CF_3 , 2-(1-morfolin)etoksilo, CO_2H , hidroksamo rūgšties, hidrazido, $-C(R^{14A})=N(OR^{14A})$, ir sulfamido;

R^{13} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš





kai minėtas heterociklas pakeistas 0-3 R^{11A} ir 0-1 R^{16} ;

H;

C_1 - C_6 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_3 - C_6 alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_2 - C_4 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

benzilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

aminą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su N; ir

hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su

O;

R^{14} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios

iš:

vandenilio, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksilo, C_2 - C_6 alkenilo, benzilo, aminą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su N, ir hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su O;

R^{13} ir R^{14} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{13A} ir R^{14A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H ir C_1 - C_6 alkilo;

R^{13A} ir R^{14A} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{15} yra H arba CH_3 ;

R^{16} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

halogeno, NO_2 , CN , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo ir fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl , F , Br , CN , NO_2 , CF_3 , OCH_3 arba OH ;

5 R^{22} ir R^{23} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

$\text{C}_1\text{-C}_8$ alkilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

$\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

$\text{C}_2\text{-C}_8$ alkinilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

10 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo, pakeisto 0-3 R^{31} ir 0-3 R^{32} ; ir

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš tiazolo, indazolo, tieno[2,3-c]pirazolo ir tieno[3,2-c]pirazolo, kai minėtas heterociklas yra pakeistas 0-2 R^{31} ;

R^{31} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

15 -OH, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksilo, ciano grupės, nitrogrupės, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkoksilo, $-\text{CO}_2R^{15}$, $-\text{COR}^{15}$, ketogrupės, halogeno, , $-\text{CH}_2\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{OR}^{13}$, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkoksialkilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkenilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cikloalkilo, $-\text{CO}_2R^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_mR^{13}$, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ karbociklinės liekanos, pakeistos 0-5 R^{32} ; ir 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš
20 deguonies, azoto arba sieros, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R^{32} ;

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

fenetilo, fenoksilo, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cikloalkilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cikloalkilmetilo, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ arilalkilo,
25 $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkoksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkilkarboniloksilo, $-\text{NH}\text{SO}_2R^{14}$, benziloksilo, halogeno, 2-(1-morfolin)etoksilo, $-\text{CO}_2R^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{NR}^{13}R^{14}$, ciano grupės, sulfamido, $-\text{CHO}$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cikloalkoksilo, $-\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{40}R^{41}$, $-\text{SO}_mR^{13}$, $-\text{SO}_m\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{11}$, $-\text{OCO}_2R^{13}$, fenilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{-(C}_1\text{-C}_4$
30 alkil)- $\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{40}R^{41}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkoksilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ halogenalkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkinilo;

$-(CH_2)_pOR^{13}$, $-(CH_2)_pNHR^{13}$, $-(CH_2)_pCONHR^{13}$, $-(CH_2)_pSO_2NHR^{13}$,
 $-(CH_2)_nOCONHR^{13}$, $-(CH_2)_pNHCONHR^{13}$, $-(CH_2)_pC(=NH)NHR^{13}$;
 $-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}CO_2R^{13}$;
 $-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}CO_2R^{13}$; $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkil})-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkil})-$
 5 $NR^{13}CO_2R^{13}$;

C_1-C_4 alkoksilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R^{11} , C_3-C_6 cikloalkilo, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, arba $-NR^{13}R^{14}$;

C_1-C_4 alkilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R^{11} , $=NR^{14}$, $=NNR^{13}C(=O)NR^{13}R^{14}$, arba $-NR^{13}R^{14}$;

10 C_2-C_4 alkenilo, pakeisto 0-4 R^{11} , C_2-C_4 alkinilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, ir minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R^{12} ;

15 R^{32} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C_1-C_4 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_2-C_6 alkoksialkilo, C_1-C_4 alkoksikarbonilo, C_1-C_4 alkilkarboniloksilo ir C_1-C_4 alkilkarbonilo.

20 Šiame išradime labiau teikiama pirmenybė aprašytam gavimo būdai, kuriame:

R^4 ir R^7 yra nepriklausomai parinkti iš C_1-C_8 alkilo, pakeisto 0-2 R^{11} ;

R^{11} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

25 H, halogeno, $-OR^{13}$, C_3-C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12} , C_1-C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12} , aril(C_1-C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12} ; arilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; ir heterociklinio žiedo sistemos, parinktos iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, chinolinilo, izochinolinilo, oksazolidinilo, kai minėta heterociklinio žiedo sistema pakeista 0-2 R^{12} ;

30 R^{11A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

H, halogeno, $-OR^{13A}$, C_3-C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , C_1-C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , aril(C_1-C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12A} , arilo, pakeisto 0-2 R^{12A} ;

NO_2 , ciano grupės, C_1-C_6 alkilo arba fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCH_3 arba OH; ir

5 heterociklinio žiedo sistemos, parinktos iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, chinolinilo, izochinolinilo, oksazolidinilo, kai minėta heterociklinio žiedo sistema pakeista 0-2 R^{12A} ;

R^{12} , būdamas pakaitu prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra
10 nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

benziloksilo, halogeno, metilo, nitrogrupės, ciano grupės, C_3-C_6 cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_7-C_{10} arilalkilo, C_1-C_4 alkoksilo, formilo, C_3-C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13}$, C_2-C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$, $-S(O)_mMe$, CF_3 , 2-(1-morfolin)etoksilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido,
15 $-C(R^{14})=N(OR^{14})$, ir sulfamido;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie azoto, yra metilas;

R^{12A} , būdamas pakaitu prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

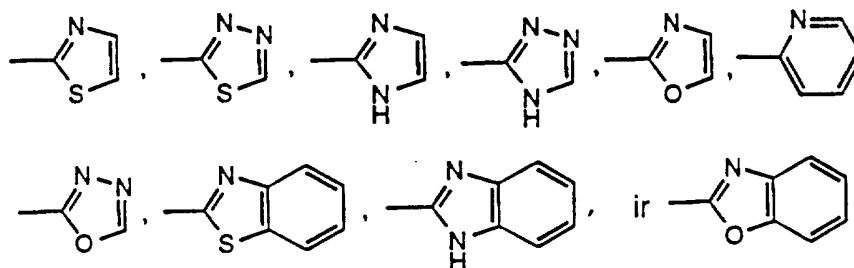
benziloksilo, halogeno, metilo, nitrogrupės, ciano grupės, C_3-C_6 cikloalkilo,
20 C_3-C_6 cikloalkilmetilo, C_7-C_{10} arilalkilo, C_1-C_4 alkoksilo, formilo, C_3-C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13A}$, C_2-C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$, $-S(O)_mMe$, CF_3 , 2-(1-morfolin)etoksilo, $-CO_2H$, hidroksamo rūgšties, hidrazido, $-C(R^{14A})=N(OR^{14A})$, ir sulfamido;

R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai
25 parinktas iš grupės, susidedančios iš benzilo ir metilo;

R^{13} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš,

kai minėtas heterociklas pakeistas 0-1 R^{11A} ir 0-1 R^{16} :



5

H, C₁-C₄ alkilo,

C₂-C₄ alkenilo,

10

benzilo,

aminą blokuojančios grupės, kai R¹³ yra sujungtas su N; ir

hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R¹³ yra sujungtas su

O;

R¹⁴ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios

15

iš:

vandenilio, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₁-C₆ alkoksilo, C₂-C₆ alkenilo, benzilo, aminą blokuojančios grupės, kai R¹⁴ yra sujungtas su N, ir hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R¹⁴ yra sujungtas su O;

R¹³ ir R¹⁴, alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-,

20

-CH₂CH₂N(R¹⁵)CH₂CH₂- arba -CH₂CH₂OCH₂CH₂-;

R^{13A} ir R^{14A} nepriklausomai yra patinkti iš H, C₁-C₆ alkilo;

R^{13A} ir R^{14A}, alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-,

-CH₂CH₂N(R¹⁵)CH₂CH₂- arba -CH₂CH₂OCH₂CH₂-;

R¹⁵ yra H arba CH₃;

25

R²² ir R²³ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C₁-C₈ alkilo, pakeisto 0-2 R³¹;

C₂-C₈ alkenilo, pakeisto 0-2 R³¹;

fenilo, pakeisto 0-2 R³¹ ir 0-2 R³²; ir

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš tiazolo, indazolo, tieno[2,3-c]pirazolo ir tieno[3,2-c]pirazolo, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R³¹;

R³¹ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

-OH, -OCH₃, ciano grupės, nitrogrupės, CF₃, C₁-C₄ halogenalkoksilo, -CO₂R¹⁵, -COR¹⁵, halogeno, -OR¹³, C₁-C₄ alkilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, CO₂R¹³, -S(O)_mR¹³,

arilo, pakeisto 0-3 R³²; ir

heterociklinio žiedo sistemos, parinktos iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, chinolinilo, izochinolinilo, oksazolidinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, benzoksazolinilo, benzoksazolilo, kai minėta heterociklinio žiedo sistema pakeista 0-2 R³²;

R³², kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

-(CH₂)_pOR¹³, -(CH₂)_pCONHR¹³, -(CH₂)_nOCNHR¹³, -(CH₂)_pNHCONHR¹³,
 -CONH₂, -CO₂H, -CHO, -CH₂NHOH, -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, hidroksilo, hidroksimetilo, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴), halogeno, metoksilo, metilo, nitrogrupės, ciano grupės, aliloksilo, -CO₂CH₃, -NHCHO, -NHCOCH₃, -OCO₂CH₃, -CH=NCH₂CH₂OH, -OCONHCH₂C₆H₅, -OCONHCH₃, oksazolidinilo, -C≡C-CH₂OH, -COCH₃, hidrosietilo, C₁-C₃ alkilo (kai minėtas alkilas pakeistas 0-4 halogenais arba OH), tetrazolilo, -OCH₂CONH₂, -CONHNH₂, -CH=NNHCONH₂, -CONHOCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, adamantamido, hidroksietoksilo, dihidroksietilo, -C(NH₂)=NH, -CONHCH₃, -B(OH)₂, benziloksilo, -CONHCH₂CH₃, -CON(CH₂CH₃)₂, metiltio, -SO₂CH₃, -NHCONH₂, -NHCONHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH(CH₃)NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH(CH₂C₆H₅)NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH(CH₃)NH₂, -NHCOCH(CH₂C₆H₅)NH₂, -CO₂CH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CH₂-imidazolo, -COC(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CO-imidazolo, -CO-pirazolilo, oksadiazolidinonilo, -COCF₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃,

5

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai
tas iš grupės, susidedančios iš benzilo ir metilo.

10

R^{13} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios

15

 , ir  ;

25

$$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})\text{CH}_2\text{CH}_2- \text{ arba } -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-;$$

30

R^{13A} ir R^{14A} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{15} yra H arba CH_3 ;

R^{22} ir R^{23} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės,
5 susidedančios iš:

C_1-C_8 alkilo, pakeisto 0-2 R^{31} ;

benzilo, pakeisto 0-2 R^{31} ir 0-2 R^{32} ; ir

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš tiazolo, indazolo, tieno[2,3-c]pirazolo ir tieno[3,2-c]pirazolo, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-
10 2 R^{31} ;

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

$-(CH_2)_pOR^{13}$, $-(CH_2)_pCONHR^{13}$,

$-CONH_2$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-CH_2NHOH$, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, hidroksilo,
15 hidroksimetilo, $-C(R^{14})=N(OR^{14})$, halogeno, metoksilo, metilo, nitrogrupės, ciano grupės, aliloksilo, $-CO_2CH_3$, $-NHCHO$, $-NHCOCH_3$, $-OCO_2CH_3$, $-CH=NCH_2CH_2OH$, $-OCONHCH_2C_6H_5$, $-OCONHCH_3$, oksazolidinilo, $-C\equiv C-CH_2OH$, $-COCH_3$, hidroksietilo, C_1-C_3 alkilo (kai minėtas alkilas pakeistas 0-4 halogenais arba OH), tetrazolilo, $-OCH_2CONH_2$, $-CONHNH_2$, $-CH=NNHCONH_2$, $-CONHOCH_3$,
20 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, adamantamido, hidroksietoksilo, dihidroksietilo, $-C(NH_2)=NH$, $-CONHCH_3$, $-B(OH)_2$, benziloksilo, $-CONHCH_2CH_3$, $-CON(CH_2CH_3)_2$, metiltio, $-SO_2CH_3$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2NHCO_2CH_2C_6H_5$, $-NHCOCH_2NH_2$, $-NHCOCH(CH_3)NHCO_2CH_2C_6H_5$, $-NHCOCH(CH_2C_6H_5)NHCO_2CH_2C_6H_5$,
25 $-NHCOCH(CH_3)NH_2$, $-NHCOCH(CH_2C_6H_5)NH_2$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONHCH_2CH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CH_2$ -imidazolo, $-COC(CH_3)_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CO$ -imidazolo, $-CO$ -pirazolilo, oksadiazolidinonilo, $-COCF_3$, $-COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, pirazolilo, $-SO_2NH_2$, $-C(CH_2CH_3)=N(OH)$, $-C(CF_3)=N(OH)$, fenilo, acetoksilo, hidroksiamino, $-N(CH_3)(CHO)$, ciklopropilmetoksilo, $-CONR^{13}R^{14}$, $-CONHOH$,
30 (dietilaminoetil)aminokarbonilo, (N-etil, N-metilaminoetil)aminokarbonilo, (4-metilpiperaziniletil)aminokarbonilo, (pirolidiniletil)aminokarbonilo, (piperidinil-

etil)aminokarbonilo, $\text{-NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$, N-(2-(4-morfolin)etil)aminokarbonilo ir N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)aminokarbonilo;

p yra 0; ir

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie azoto, yra metilas.

5 Šiame išradime ypatingai teikiama pirmenybė aukščiau aprašytam gavimo būdui, kuriame:

R^4 ir R^7 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

benzilo, fluorbenzilo, pirolilmetilo, metoksibenzilo, izobutilo, nitrobenzilo, aminobenzilo, tienilmetilo, hidroksibenzilo, piridilmetilo, naftilmetilo, tiometilbenzilo, tiazolilmetilo, 3,4-metilendioksibenzilo ir N,N-dimetilaminobenzilo;

R^{22} ir R^{23} yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

alilo, metilo etilo, propilo, ciklopropilo, ciklopropilmetilo, ciklobutilmetilo, n-butilo, i-butilo, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, piridilmetilo, piridilo, metalilo, n-pentilo, i-pentilo, heksilo, fenilo, benzilo, izoprenilo, propargilmetilo, pikolinilmetilo, metoksimetilo, cikloheksilmetilo, dimetilbutilo, etoksimetilo, naftilmetilo, metiloksazolinilmetilo, naftilo, metiloksazolinilo, viniloksimetilo, pentafluorbenzilo, chinolinilmetilo, karboksibenzilo, chlortienilmetilo, benziloksibenzilo, bifenilmetilo, fenilbenzilo, adamantilmetilo, ciklopropilmetoksibenzilo, metoksibenzilo, metilbenzilo, etoksibenzilo, hidroksibenzilo, hidroksimetilbenzilo, aminobenzilo, formilbenzilo, cianobenzilo, cinamilo, aliloksibenzilo, fluorbenzilo, difluorbenzilo, chlorbenzilo, chlormetilbenzilo, fluormetilbenzilo, jodbenzilo, brombenzilo, ciklobutilo, formaldoksibenzilo, ciklopentilo, ciklopentilmetilo, nitrobenzilo, $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{O}))$ -benzilo, karbometoksibenzilo, karboetoksibenzilo, tetrazolilbenzilo, dimetilalilo, aminometilbenzilo, (O-benzil-formaldoksim)benzilo, (O-metil-formaldoksim)-benzilo, $(\text{CH}_3\text{O}_2\text{CO})$ -benzilo, $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CH})$ -benzilo, N-benzilamino-karbonilbenzilo, N-metilaminobenzilo, N-etilaminobenzilo, N-etilaminometilbenzilo, acetilbenzilo, acetoksibenzilo, N-hidroksilaminobenzilo, fenilmetilboro rūgšties, N-hidroksilaminometilbenzilo, (hidroksil)etilbenzilo, $(\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH}))$ -benzilo, $(\text{H}_2\text{NNHC}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHN}=\text{CH})$ -benzilo, $(\text{CH}_3\text{ONNHC}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{HONHC}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O}))$ -benzilo, N,N-dimetilaminokarbonilbenzilo,

(HOCH₂CH(OH)CH₂O)-benzilo, hidroksietoksibenzilo, (oksazolidinil)-benzilo,
 (hidroksi)pentilo, pentenilo, (hidroksi)heptilo, (hidroksi)butilo, (karboksi)butilo,
 (karbometoksi)butilo, (metiltio)benzilo, (metilsulfonil)benzilo, N,N-
 dimetilaminometilbenzilo, N-metilaminometilbenzilo, glicilaminobenzilo, N,N-
 5 dimetilglicilaminobenzilo, alanilaminobenzilo, (N-fenilmetoksikarbonil)ala-
 nilaminobenzilo, fenilalanilaminobenzilo, (N-fenilmetoksikarbonil)fenilala-
 nilaminobenzilo, (CH₃CH₂NHC(=O))-benzilo, N,N-dietilaminokarbonilbenzilo, N-
 propilaminokarbonilbenzilo, N,N-dizopropilaminokarbonilbenzilo, N,N-di-n-
 propilaminokarbonilbenzilo, (hidroksipropilnil)benzilo, (imidazolil-C(=O))-benzilo,
 10 (pirazolil-C(=O))-benzilo, (piridilmetilaminokarbonil)benzilo, oksa(diazoli-
 dinonil)benzilo, trifluoracetilbenzilo, (pirazolil)benzilo, (H₂NSO₂)-benzilo,
 dihidroksietilbenzilo, (MeHNC(=O)NH)-benzilo, (H₂NC(=O)NH)-benzilo,
 (HC(=O)NH)-benzilo, metansulfonilpentilo, metoksipentilo, N-formil-N-
 metilaminobenzilo, acetilaminobenzilo, propionilbenzilo, butirilbenzilo,
 15 (CH₃CH₂C(=NOH))-benzilo, (trifluor)hidroksietilbenzilo, (CF₃C(=NOH))-benzilo, (N-
 metilglicil)aminobenzilo, ((4-morfolin)etil)aminokarbonilbenzilo, (N,N-
 dimetilaminoetil)aminokarbonilbenzilo, (N,N-dietilaminoetil)aminokarbonilbenzilo,
 (4-metilpiperazin-1-iletil)aminokarbonilbenzilo, (benzil-NHC(=O)O)benzilo,
 (CH₃NHC(=O)O)benzilo, (NH₂C(=O)CH₂O)benzilo, (NH₂C(=NH))benzilo, ((N-
 20 fenilmetoksikarbonil)glicilamino)benzilo, (imidazolilmetil)benzilo, ((CH₃)₃C-
 C(=O))benzilo, (N-metil-N-etilaminoetil)aminokarbonilbenzilo, (pirolidiniletil)ami-
 nokarbonilbenzilo, (piperidiniletil)amino)karbonilbenzilo, (H₂NC(=NOH))benzilo,
 (H₂NC(=NOH))fluorbenzilo, benzimidazolilmetilo, benzotriazolilmetilo,
 indazolilmetilo, benzoksazolinilmetilo, benzizoksazolinilmetilo, tienilmetilo,
 25 furilmetilo, N-butilaminobenzilo, N,N-dimetilaminobenzilo, N-propilaminobenzilo,
 N-metilaminometilbenzilo, karbometoksibenzilo, N-metilaminokarbonilbenzilo,
 glicilaminobenzilo, N,N-dimetilaminokarbonilbenzilo, N,N-dietilaminobenzilo,
 alanilaminobenzilo, fenilalanilaminobenzilo, (N-metilglicil)aminobenzilo,
 (H₂NC(=NOH))benzilo, (CH₃C(=NOH))benzilo, 2-amino-5-benzoksazolinilmetilo, 3-
 30 amino-5-benzizoksazolinilmetilo, 3-amino-5-indazolilmetilo, 3-metilamino-5-

5

Sintezè

Visu čia cituojamu šaltinių atskleista esmė čia yra įtraukta kaip nuorodos.

15

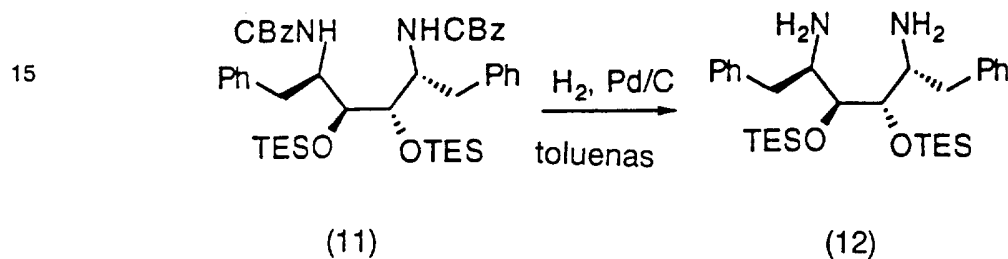
1 pavyzdys

(I) junginio sintezė: $R^4, R^7 = \text{benzilas}$; $R^5, R^6 = \text{TES}$

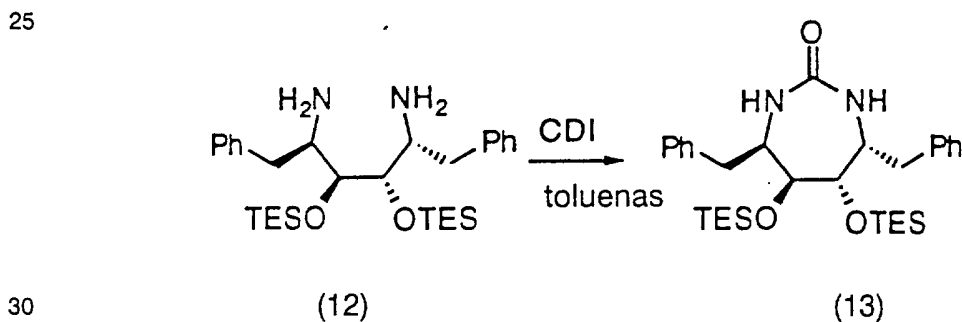


30

greičiu, kad temperatūra laikytųsi žemiau 15 °C. Per 10 kartų sudedamas 10 junginys (30 kg, 52,8 mol), kiekvieną kartą po 3 kg. Porcijos dedamos tokiu greičiu, kad temperatūra laikytųsi žemiau 15 °C. Pabaigus dėti, reakcijos mišinys pašildomas iki 35 °C. Reakcija pasibaigia per 12 val. Pridedama tolueno (39,3 kg, 45 l) ir po to 47 l vandens pagal JAV Farmakopėjos reikalavimus (USP H₂O). Pridedama celito (3,1 kg), ir mišinys nufiltruojamas per 0,5 mikronų filtrą. Atskiriami sluoksniai, viršutinis organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu (2x45 l). Susidaręs tolueno sluoksnis išdžiovinamas, nudistiliuojant vakuume 18 l acetotropinio tolueno-vandens mišinio. Pridedama 18 l sauso tolueno, kad tūris prilygtų pirmykščiam. Šis tirpalas padalinamas į dvi lygias dalis, kurios vienodose sąlygose hidrinamos ir ciklizuojamos, kaip aprašyta žemiau.



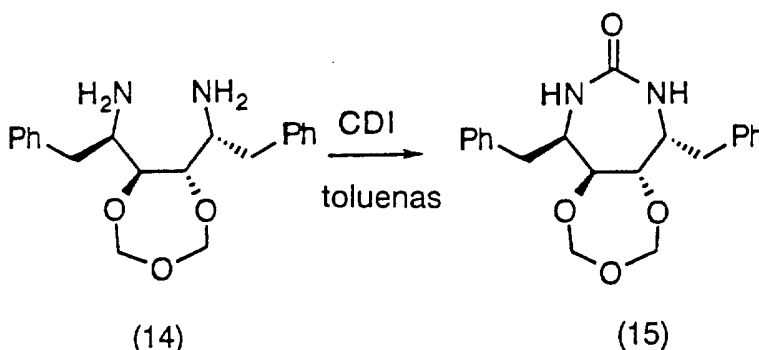
20 DALIS B: Paladžio hidroksidas ant anglies (075 kg) sumaišomas su tolueno tirpalu iš Dalies A. Mišinys veikiamas vandeniliu (5 psig) ir pašildomas iki 45 °C. Kas 15 min. sistema prapučiama, kad CO₂ dujos išsiskirtų iš tirpalo. Reakcija baigiasi per 8 val.



DALIS C: Sistema prapučiama azotu, ir Dalies B mišinys atšaldomas iki 20 °C. Pridedama 1,1'-karbonildiimidazolo (4,5 kg) ir mišinys maišomas 30 min. 20-22 °C temperatūroje. Po to pridedama 1 N hidrochlorido rūgšties vandeninis tirpalas (34 kg) ir reakcijos mišinys nufiltruojamas. Susidarę sluoksniai atskiriami, ir viršutinis organinis sluoksnis praplaunamas USP H₂O (25 l).

2 pavyzdys

(I) junginio sintezė: R⁵, R⁶ = -OCH₂OCH₂O-; R⁴, R⁷ = benzilas;



(14) junginys (100 g, 0,1375 mol) suspenduojamas acetonitrile (1l), ir pridedama trietilamino (21,1 ml, 0,1513 mol). Susidaręs tirpalas atšaldomas iki -5 °C, ir per 50 min. sudedamas karbonildiimidazolo (11,15 g, 0,0688 mol) tirpalas acetonitrile (0,5 l). Po to reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir laikomas vieną valandą. Pridedama kieto karbonildiimidazolo (5,6 g, 0,0344 mol) ir maišoma vieną valandą. Sudedama dar viena porcija kieto karbonildiimidazolo (5,6 g, 0,0344 mol) ir reakcijos mišinys maišomas dar vieną valandą. Sudedama paskutinė kieto karbonildiimidazolo porcija (3,3 g, 0,0204 mol) ir reakcijos mišinys maišomas per naktį. Po to pridedama 4-metil-2-pentanono (1 l) ir 1 N hidrochlorido rūgšties (0,5 l) ir atskiriami susidarę sluoksniai. Organinis sluoksnis praplaunamas papildomai 1 N hidrochlorido rūgštimi (0,5 l) ir sluoksniai atskiriami. Sujungti vandeniniai sluoksniai ekstrahuojami 4-metil-2-pentanonu (2x0,3 l). Sujungti organiniai sluoksniai nugarinami iki 1,5 l, po to praplaunami pirmiausia sočiu valgomosios druskos tirpalu (0,5 l), po to 8 % natrio bikarbonatu (0,5 l). Organinis sluoksnis nugarinamas iki 0,3 l, po to pridedama heksano (1 l).

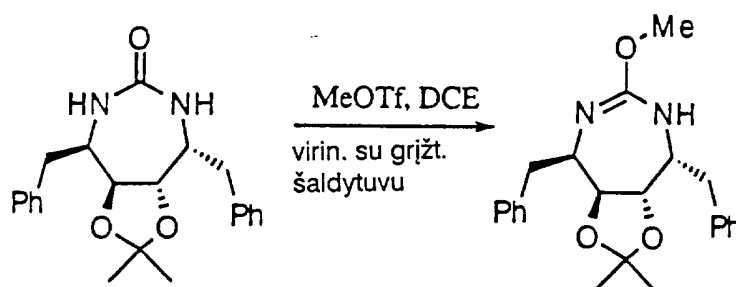
Susidaręs mišinys šaldomas ledo vonioje 1,5 val., po to nufiltruojamas ir praplaunamas šaltu heksanu (100 ml). Baltas kietas (15) junginys džiovinamas vakuumė 90 °C temperatūroje, gauna 46,66 g (83 %) produkto, l.temp. 125-130 °C.

5

3 pavyzdys

(II) junginio sintezė: $R^4, R^7 = \text{benzilas}$; $R^5, R^6 = -\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$; $R^1 = \text{CH}_3$.

10



15

(1)

(2)

I (1) junginio (10,0 g; 27,3 mmol) suspensiją 1,2-dichloretane (100 ml) sudedanmas metiltriflatas (3,4 ml; 30 mmol). Pavirinus su grįžtamu šaldytuvu per naktį, reakcijos mišinys praplaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu, sočiu NaCl tirpalu, išdžiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas, paliekant 12,5 g geltonos alyvos. Kolonėlių chromatografija (sparčioji, per SiO_2 ; 25% EtOAc /heksanas) duoda 7,86 g (2) junginio blyškiai geltonos alyvos pavidale, kuri išsikristalina bestovint (išeiga 75 %); l.temp. 97-100 °C; $\text{MH}^+ = 381$.

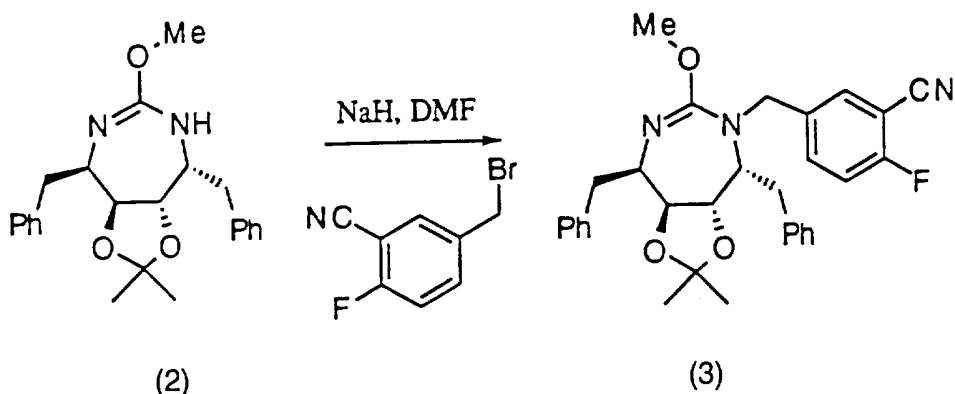
25

30

4 pavyzdys

(III) junginio sintezė: $R^4, R^7 = \text{benzilas}$; $R^6 = -\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$; $R^1 = \text{CH}_3$;

$R^{23} = -\text{CH}_2-(3\text{-ciano-4-fluorfenil})$

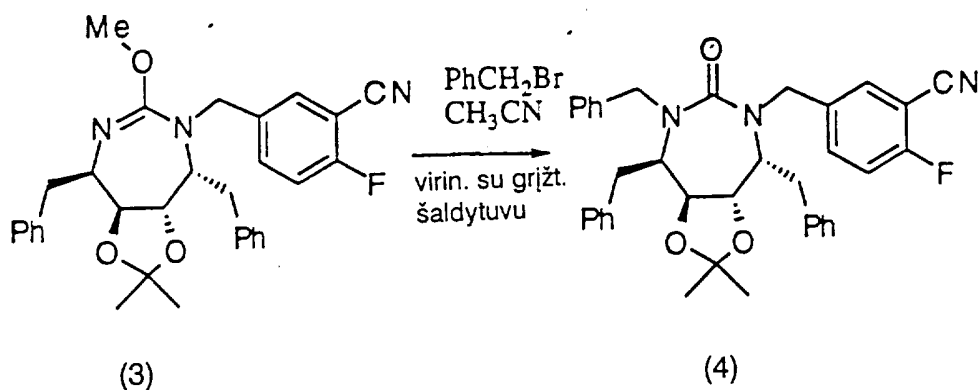


Į 0 °C temperatūros izokarbamido (2) (4,43 g; 11,7 mmol) ir 3-ciano-4-fluorbenzilo bromido (5,00 g; 23,3 mmol) tirpalą DMF (50 ml) pridedama NaH (60 % suspensija mineralinėje alyvoje; 1,40 g; 35,0 mol). Sušildoma iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį, po to reakcijos mišinys išpilamas į 25 % Et₂O/EtOAc. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu (3x), sočiu NaCl tirpalu, išdžiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas iki geltonos alyvos. Kolonėlių chromatografija (sparčioji; per SiO₂; 25 % EtOAc/heksanas) duoda 5,55 g (3) izokarbamido bespalvės alyvos pavidale (išeiga 92 %). $\text{MH}^+ = 514$.

5 pavyzdys

(IV) junginio sintezė: $R^4, R^7 = \text{benzilas}$; $R^5, R^6 = -\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$;

$R^{23} = -\text{CH}_2-(3\text{-ciano-4-fluorfenil})$; $R^{22} = \text{benzilas}$.



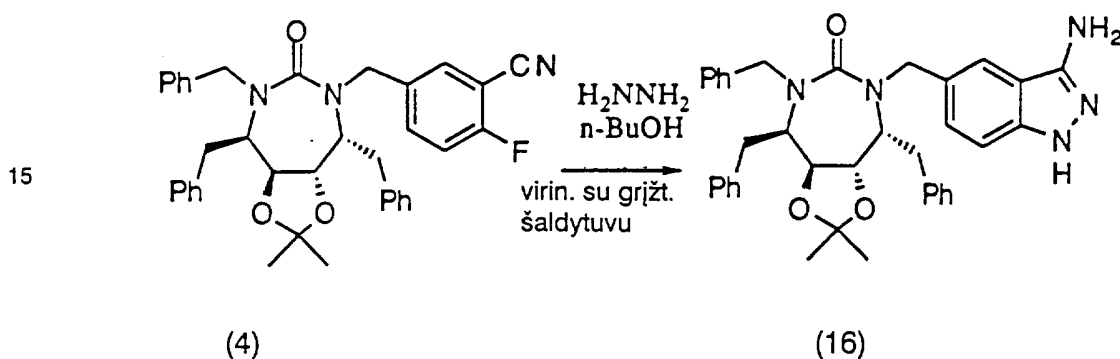
(3) izokarbamido (2,78 g; 5,41 mmol) ir benzilo bromido (1,93 ml; 16,2 mmol) tirpalas acetonitrile (15 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys nugarinamas ir praleidžiamas per chromatografinę kolonėlę (sparčioji chromatografija per SiO₂; 20 % EtOAc/heksanas); gauna 3,02 g (4) junginio baltos porėtos medžiagos pavidale (išeiga 95 %). MH⁺ =

6 pavyzdys

(IV) junginio sintezė: R⁴, R⁷ = benzilas; R⁵, R⁶ = -OC(CH₃)₂O-;

R²³ = -CH₂-(3-aminoindazol-5-il); R²² = benzilas.

10



(4) nitrilo tirpalas (3,02 g; 5,13 mmol) n-BuOH (30 ml) virinamas su hidrazino hidratu (6 ml) per naktį. Reakcijos mišinys išpilamas į EtOAc ir praplaunamas 10 % citrinų rūgštimi (2x), sočiu NaCl, sočiu NaHCO₃, sočiu NaCl tirpalais, išdžiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas, gauna 3,09 g (16) junginio baltos porėtos medžiagos pavidale (išeiga 100 %). MH⁺ = 602.

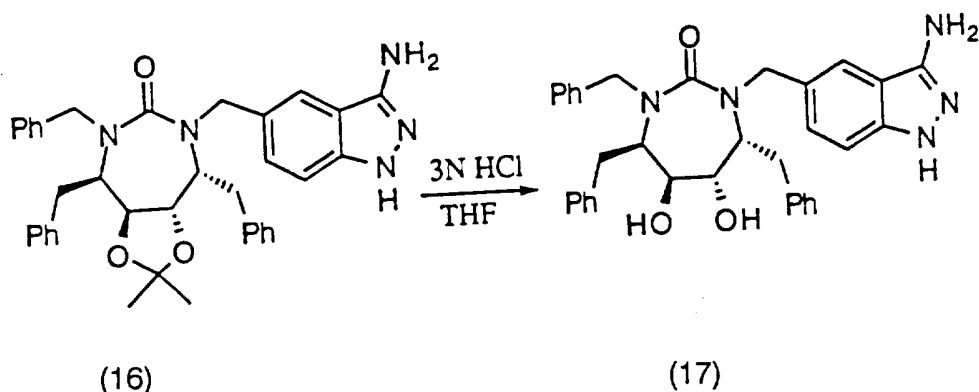
25

7 pavyzdys

(VIb) junginio sintezė: R⁴, R⁷ = benzilas; R²³ = -CH₂-(3-aminoindazol-5-il);

R²² = benzilas.

30



(16) acetonido tirpalas (3,09 g; 5,14 mmol) 3 N HCl (10 ml) ir THF (40 ml) maišomas per naktį. Reakcijos mišinys išpilamas į EtOAc, praplaunamas sočiu NaHCO₃, sočiu NaCl tirpalu, išdžiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas iki oranžinės alyvos. Kolonėlių chromatografija (sparčioji; per SiO₂; 7 % MeOH/CH₂Cl₂ ir 0,8 % NH₄OH) duoda 2,15 g rožinės stikliškos medžiagos. Perkristalinus iš CH₂Cl₂/Et₂O mišinio (3:1), gauna 1,7 g byščiai rožinių (17) junginio kristalų, kurie džiovinami per naktį giliame vakuume 85 °C temperatūroje; l.temp. = 134-139 °C.

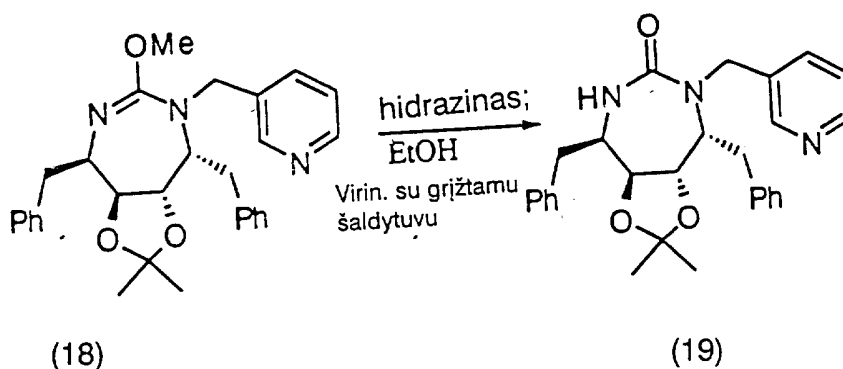
10

15

8 pavyzdys

(V) junginio sintezė: R⁴, R⁷ = benzilas; R⁵, R⁶ = -OC(CH₃)₂O-;

R²³ = -CH₂-(piridin-3-il);



(18) izokarbamido tirpalas (850 mg; 1,81 mmol) EtOH (3 ml) ir hidrazino hidratas (3 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Reakcijos mišinys išpilamas į EtOAc/Et₂O mišinį (5:1) ir praplaunamas vandeniu (3x), sočiu NaCl

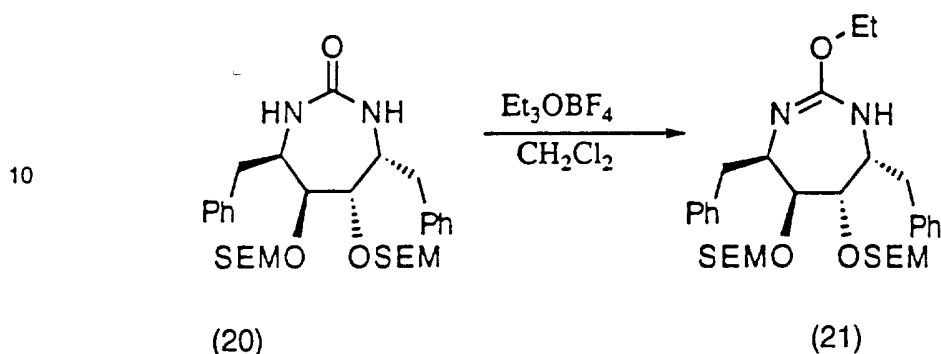
25

30

tirpalu (2x), džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas, kol lieka 780 mg (19) junginio bespalvės alyvos pavidale (išeiga 95 %). $\text{MH}^+ = 457$.

9 pavyzdys

(II) junginio sintezė: $\text{R}^4, \text{R}^7 = \text{benzilas}$; $\text{R}^5, \text{R}^6 = \text{SEM}$; $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2-$.

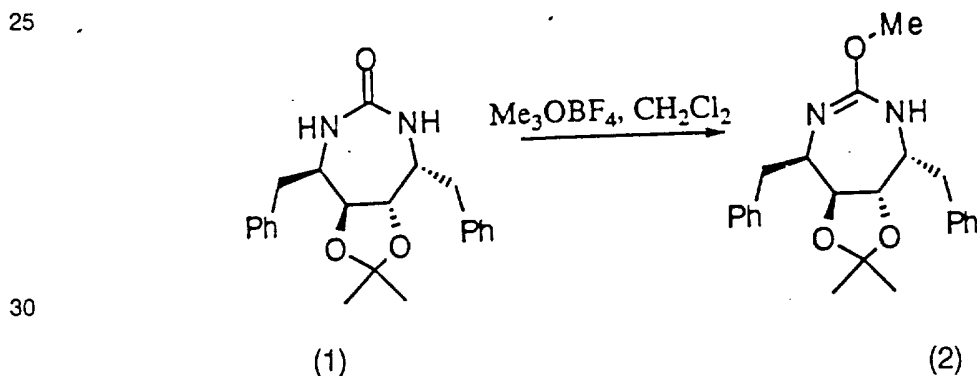


(20) junginys (0,40 g; 0,682 mmol) sudedamas į CH_2Cl_2 (60 ml) azoto atmosferoje, ir tirpalas atšaldomas iki -78°C . Pridedama tietiloksonio tetrafluorborato (0,75 ml arba 1,0 M tirpalas, 0,75 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 12 val. Reakcijos tirpalas praplaunamas vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (sotus, 20 ml), organinis sluoksnis išdžiovinamas virš MgSO_4 ir nugarinamas iki aliejingos liekanos (21). $(\text{M}+\text{H})^+ =$

20 615.

10 pavyzdys

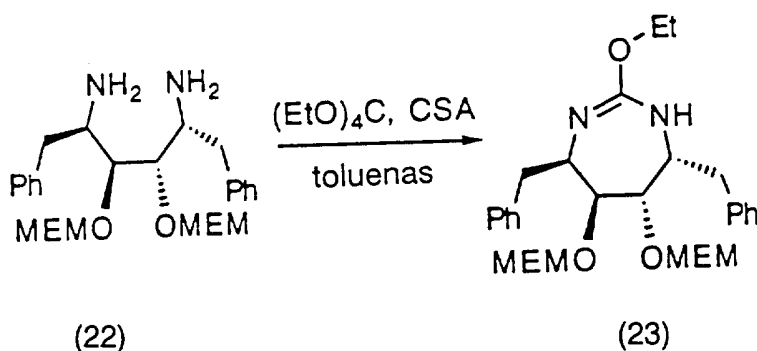
(II) junginio sintezė: $\text{R}^4, \text{R}^7 = \text{benzilas}$; $\text{R}^5, \text{R}^6 = -\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$; $\text{R}^1 = \text{CH}_3-$.



(1) junginys (1,00 g; 2,73 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (25 ml) ir, maišant azoto atmosferoje kambario temperatūroje sudedama Me_3OBF_4 (0,61 g). Po 3,5 val. pridedama NaHCO_3 tirpalo (1,0 g 25 ml vandens). Sluoksniai atskiriami, organinis sluoksnis džiovinamas virš Na_2SO_4 ir nugarinamas iki porėtos liekanos (2) (0,97 g). PMR spektras atitiko standartinį spektrą.

11 pavyzdys

(II) junginio sintezė: $\text{R}^4, \text{R}^7 = \text{benzilas}$; $\text{R}^5, \text{R}^6 = \text{MEM}$; $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2-$.



(22) diamino (0,16 g; 0,34 mmol), tetraetilortokarbonato (0,32 g; 1,7 mmol) ir ($\pm$)-kamparo sufoninės rūgšties (5 mg; 0,022 mmol) tirpalas 10 ml tolueno virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Atšaldžius iki kambario temperatūros, tirpiklis ir tetraetilortokarbonato perteklius nugarinamas ir, išdžiovinus vakuumu, gaunama 0,19 g klampaus skysčio. Produktas gryninamas sparčiosios kolonėlių chromatografijos pagalba (silikagelis, heksanas/etilo acetatas - nuo 100:0 iki 0:100), gauna 80 mg 23 junginio (išeiga 44 %). ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,10 (m, 10H), 4,90-4,65 (pl, 4H), 4,03-3,50 (m, 10H) 3,45-3,40 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 2,98-2,75 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). MS (NH_3/DCI) 531 ($\text{M}+\text{H}$, 100). Apskaičiuota formulei $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7$: ($\text{M}+\text{H}$) 531,3070; rasta: 531,3052.

Panaudojimas

Šio išradimo junginiai pasižymi retrovirusų proteazę inhibuojančiu aktyvumu, ypač ŽIV inhibuojančiu veiksmingumu, kaip parodyta jų aktyvumu

tyrimuose, aprašytuose Lam et al., Tarptautinės PCT paraiškos publikacijoje Nr. WO 93/07128, EP 402646, ir laukiančioje sprendimo paraiškoje JAV patentui Nr. 08/197630, paduotoje 1994 m. vasario 16 d. Junginiai, turintys (VIa) ir (VIb) formules, pasižymi ŽIV proteazę inhibuojančiu aktyvumu, ir, tokiu būdu, yra naudingi kaip antivirusiniai agentai, gydant ŽIV infekciją bei susijusias ligas, kaip rodo jų *in vivo* veiksmingumas žinduoliuose. Junginiai, turintys formules (VIa) ir (VIb), pasižymi ŽIV proteazę inhibuojančiu aktyvumu ir veikia kaip ŽIV augimo inhibitoriai.

Tokie cikliniai ŽIV proteazės inhibitoriai taip pat yra naudingi kaip standartiniai ar palyginimo junginiai, skirti naudoti testuose ar tyrimuose, pavyzdžiui, vaistų tyrimo programoje, nustatant agento sugebėjimą inhibuoti virusų dauginimąsi ir/arba ŽIV proteazę. Tokiu būdu, tokie ŽIV proteazės inhibitoriai gali būti tokiuose tyrimuose naudojami kaip kontroliniai arba palyginimo junginiai ir kaip kokybės kontrolės standartas. Tokie cikliniai ŽIV proteazės inhibitoriai gali būti pateikti komerciniame rinkinyje arba konteineryje, skirtame naudoti kaip toks standartas arba palyginimui. Kadangi tokie cikliniai ŽIV proteazės inhibitoriai rodo specifiškumą ŽIV proteazės atžvilgiu, jie taip pat gali būti naudingi kaip diagnostiniai reagentai diagnostiniuose tyrimuose, siekiant nustatyti ŽIV proteazę. Taigi, proteazės aktyvumo inhibavimas tiriant tokiu cikliniu ŽIV proteazės inhibitorium parodytą ŽIV proteazės ir ŽIV viruso buvimą.

Šio išradimo junginiai taip pat yra naudingi inhibuojant ŽIV *ex vivo* pavyzdžiuose, turinčiuose, arba įtariamuose turint, ŽIV. Išradimo junginiai gali būti naudojami apdorojant kūno skysčių mėginius. Taigi, išradimo junginiai gali būti panaudoti inhibavimui ŽIV, esančio, pavyzdžiui serumo arba sėklos mėginiuose, kurie turi, ar yra įtariami turint, ŽIV. Mėginiai gali būti apdoroti būdais, pavyzdžiui, panašiais į aprašytus "HIV Yield Reduction Cell Assay" (p. 163) ir "HIV Low Multiplicity Assay", laukiančios sprendimo paraiškos JAV patentui Nr. 08/197630, paduotos 1994.02.16, aprašyme.

Nors šis išradimas aprašytas atsižvelgiant į specifinius įgyvendinimus, šių įgyvendinimų detalės nebus aiškinamos kaip apribojimai. Įvairūs ekvivalentai, pakeitimai ir modifikacijos gali būti atlikti nenukrypstant nuo šio išradimo idėjos ir

apimties, ir suprantama, kad tokie ekvivalentiški įgyvendinimai yra šio išradimo dalis. Šis išradimas gali būti įgyvendintas kitomis specifinėmis formomis, nenukrypstant nuo jo idėjos ar esminių bruožų, ir, atitinkami, reikėtų nurodyti į pridedamą apibrėžtį, toliau nurodančią išradimo apimtį.

5

10

15

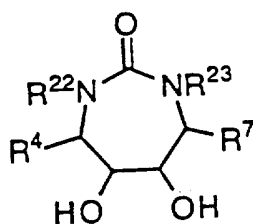
20

25

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginio, kurio formulė yra (VIb):



(VIb)

kurioje

R^4 ir R^7 yra tokie patys ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_2 - C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11} ; ir

C_2 - C_8 alkinilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

R^{11} kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios

iš

H, ketogrupės, halogeno, cianogrupės, $-\text{CH}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $=\text{NOR}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$, C_1 - C_4 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, nitrogrupės, C_7 - C_{10} arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, pakeisto $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, C_1 - C_4 hidroksialkilo, metilendioksigrupės, etilendioksigrupės, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 halogenalkoksilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, piridilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilamino, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, $-\text{C}(\text{R}^{14})=\text{N}(\text{OR}^{14})$;

C_3-C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ;

C_1-C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ;

aril(C_1-C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12} ;

C_2-C_6 alkoksialkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ;

5 C_1-C_4 alkilkarboniloksilo, pakeisto 0-2 R^{12} ;

C_6-C_{10} arilkarboniloksilo, pakeisto 0-2 R^{12} ;

C_5-C_{14} karbociklinės liekanos, pakeistos 0-3 R^{12} ; ir

5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12} ;

10 R^{11A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

H, ketogrupės, halogeno, cianogrupės, $-CH_2N(R^{13A})R^{(14A)}$, OR^{13A} , $-N(R^{13A})R^{(14A)}$, $-CO_2H$, $-OC(=O)(C_1-C_3 \text{ alkil})$, $-OH$, C_2-C_6 alkoksialkilo, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-SO_2NH_2$, C_1-C_4 alkilo, C_2-C_4 alkenilo, C_3-C_{10} cikloalkilo, C_3-C_6 cikloalkilmetilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, nitrogrupės, C_7-C_{10} arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, C_3-C_6 cikloalkoksilo, C_1-C_4 alkilo, pakeisto $-NH_2$, C_1-C_4 hidroksialkilo, metilendioksigrupės, etilendioksigrupės, C_1-C_4 halogenalkilo, C_1-C_4 halogenalkoksilo, C_1-C_4 alkoksikarbonilo, C_1-C_4 alkilkarboniloksilo, C_1-C_4 alkilkarbonilo, C_1-C_4 alkilkarbonilamino, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, aril(C_1-C_3 alkilo);

C_3-C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , C_1-C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , aril(C_1-C_3 alkilo)-, pakeisto 0-2 R^{12A} ;

25 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12A} ;

$-SO_mR^{13A}$, C_1-C_4 halogenalkilo, C_1-C_4 halogenalkosilo, C_1-C_4 alkoksilo, C_2-C_4 alkinilo, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO_2 , CF_3 , C_1-C_4 alkilu, C_1-C_4 alkoksilu arba OH; ir

30

R^{11A} ir R^{16} , kai jie yra pakaitai prie gretimų anglies atomų, kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti 5-6-narį karbociklinį arba heterociklinį žiedą, kai minėtas karbociklinis ar heterociklinis žiedas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, NH₂ arba OH;

5 R^{12} , būdamas pakaitu prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, ciano, C₁-C₄ alkilo, C₃-C₆ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₇-C₁₀ arilalkilo, C₁-C₄ alkoksilo, CO₂H, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, 10 sulfamido, formilo, C₃-C₆ cikloalkoksilo, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, C₁-C₄ alkilo, pakeisto -NR¹³R¹⁴, C₂-C₆ alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto -Si(CH₃)₃, C₁-C₄ hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, C₁-C₄ alkilkarbonilamino, -S(O)_mR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹⁴, -OCH₂CO₂R¹³, 2-(1- 15 morfolin)etoksilo, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴);

5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros;

arba R^{12} gali būti 3 arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie gretimų žiedo anglies atomų, kad sudarytų kondensuotą 5- arba 6-narį žiedą, kai minėtas 20 5- arba 6-naris žiedas pasirinktinai pakeistas prie alifatinių anglies atomų halogenu, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, hidroksilu arba -NR¹³R¹⁴; ir

kai R^{12} yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti =O arba =S; arba, kai R^{12} yra prijungtas prie sieros, jis gali būti =O;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai 25 parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C₁-C₄ hidroksialkilo, C₁-C₄ alkoksilo, C₁-C₄ alkilo, C₃-C₆ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, C₂-C₆ alkoksialkilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, -CO₂H, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo ir -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴);

30 R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, ciano, C₁-C₄ alkilo, C₃-C₆ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₇-C₁₀ arilalkilo, C₁-C₄ alkoksilo, CO₂H, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C₃-C₆ cikloalkoksilo, -OR^{13A}, C₁-C₄ alkilo, pakeisto -NH₂, -NHMe, C₂-C₆ alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto -Si(CH₃)₃, C₁-C₄ hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, C₁-C₄ alkilkarbonilamino, -S(O)_mMe, -SO₂NH₂, -NHSO₂Me, -OCH₂CO₂R^{13A}, 2-(1-morfolin)etoksilo;

5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros;

R^{12A} gali būti 3 arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie gretimų žiedo anglies atomų, kad sudarytų kondensuotą 5- arba 6-narį žiedą, kai minėtas 5- arba 6-naris žiedas pasirinktinai pakeistas prie alifatinių anglies atomų halogenu, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, hidroksilu arba -NH₂; ir

kai R^{12A} yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti =O arba =S; arba, kai R^{12A} yra prijungtas prie sieros, jis gali būti =O;

R^{12A}, kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C₁-C₄ hidroksialkilo, C₁-C₄ alkoksilo, C₁-C₄ alkilo, C₃-C₆ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₂-C₆ alkoksialkilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, -CO₂H, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo ir C₁-C₄ alkilkarbonilo;

R¹³ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

H;

heterociklo, pakeisto 0-3 R^{11A} ir 0-1 R¹⁶;

fenilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

benzilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₂-C₄ alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkilkarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₃-C₆ alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

5 aminą blokuojančios grupės, kai R¹³ yra sujungtas su N; ir

hidroksilą blokuojančios grupės, kai R¹³ yra sujungtas su O;

R¹⁴ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios

iš

vandenilio, C₁-C₆ alkoksilo, C₂-C₆ alkenilo, fenilo, benzilo, aminą
10 blokuojančios grupės, kai R¹⁴ yra sujungtas su N, hidroksilą arba karboksilą
blokuojančios grupės, kai R¹⁴ yra sujungtas su O; ir C₁-C₆ alkilo, pakeisto 0-3
grupėmis, parinktomis iš OH, C₁-C₄ alkoksilo, halogeno;

R¹³ ir R¹⁴, alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-,
-CH₂CH₂N(R¹⁵)CH₂CH₂- arba -CH₂CH₂OCH₂CH₂-;

15 R^{13A} ir R^{14A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės,
susidedančios iš H ir C₁-C₆ alkilo;

R^{13A} ir R^{14A}, alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-,
-CH₂CH₂N(R¹⁵)CH₂CH₂- arba -CH₂CH₂OCH₂CH₂-;

R¹⁵ yra H arba CH₃;

20 R¹⁶ yra nepriklausomai parinktas iš :

halogeno, -CN, -NO₂, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄
alkoksilo, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₄ alkenilo, C₂-C₄ alkinilo, fenetilo, fenoksilo, C₃-C₁₀
cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₇-C₁₀ arilalkilo, C₂-C₆ alkoksialkilo, C₁-C₄
alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, benziloksilo, C₃-C₆ cikloalkoksilo arba
25 fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₄
alkilu, C₁-C₄ alkoksilu arba OH; arba

R^{11A} ir R¹⁶, kai jie yra pakaitai prie gretimų anglies atomų, kartu su anglies
atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti 5-6-narį karbociklinį arba
heterociklinį žiedą, kai minėtas karbociklinis ar heterociklinis žiedas pasirinktinai
30 pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, NH₂ arba OH;

m yra 0, 1 arba 2;

R^{22} ir R^{23} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš

C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

C_2 - C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

5 C_2 - C_8 alkinilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

C_3 - C_{14} karbociklinio žiedo, pakeisto 0-5 R^{31} ir 0-5 R^{32} ; ir

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R^{32} ;

10 R^{31} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

-OH, C_1 - C_4 alkoksilo, $-\text{CO}_2R^{15}$, $-\text{COR}^{15}$, ketogrupės, halogeno, ciano grupės, $-\text{CH}_2\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{NR}^{13}R^{14}$, CO_2R^{13} , $-\text{C}(=\text{O})R^{11}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{13}$, OR^{13} , C_2 - C_6 alkoksialkilo, $-\text{S}(\text{O})_mR^{13}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$,
 15 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})R^{13}$, $=\text{NOR}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$,
 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2R^{13}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$, C_1 - C_4 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo, C_3 - C_{10} cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, nitrogrupės, C_7 - C_{10} arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, oksimo, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, pakeisto
 20 $-\text{NR}^{13}R^{14}$, C_1 - C_4 hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 halogenalkoksilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilamino, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2R^{13}$, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, $-\text{C}(R^{14})=\text{N}(\text{OR}^{14})$;

C_5 - C_{14} karbociklinės liekanos, pakeistos 0-5 R^{32} ; ir

25 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R^{32} ;

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

30 fenetilo, fenoksilo, C_3 - C_{10} cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, hidrazido, oksimo, boro rūgšties, C_2 - C_6 alkoksialkilo, metilendioksilo,

etilendioksilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, -NHSO₂R¹⁴, benziloksilo, halogeno, 2-(1-morfolin)etoksilo, -CO₂R¹³, hidroksamo rūgštis, -CONR¹³NR¹³R¹⁴, cianogrupės, sulfamido, -CHO, C₃-C₆ cikloalkoksilo, -NR¹³R¹⁴, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴), -NO₂, -OR¹³, -NR⁴⁰R⁴¹, -SO_mR¹³, -SO_mNR¹³R¹⁴, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -OC(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)R¹¹,
 5 -OC(=O)R¹¹, -B(OH)₂, -OCO₂R¹³, fenilo, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴,
 -C(=O)NR⁴⁰R⁴¹, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₂-C₄ halogenalkenilo, C₁-C₄ halogenalkinilo;

-C(=O)NR¹³C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴, -C(=O)NR¹³C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-R¹¹, -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴,
 10 -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³, -C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³CO₂R¹³;

-(CH₂)_pOR¹³, -(CH₂)_pNHR¹³, -(CH₂)_pCONHR¹³, -(CH₂)_pSO₂NHR¹³,
 -(CH₂)_nNHCOR¹³, -(CH₂)_pNHCO₂R¹³, -(CH₂)_nOCONHR¹³, -(CH₂)_pNHCONHR¹³,
 -(CH₂)_pC(=NH)NHR¹³;

15 C₁-C₄ alkoksilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R¹¹, C₃-C₆ cikloalkilo, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴ arba OH;

C₁-C₄ alkilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R¹¹, =NR¹⁴, =NNR¹³C(=O)NR¹³R¹⁴, =NNR¹³C(=O)OR¹³ arba -NR¹³R¹⁴;

C₂-C₄ alkenilo, pakeisto 0-4 R¹¹,

20 C₂-C₄ alkinilo, pakeisto 0-4 R¹¹;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, ir minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R¹²;

R³² gali būti 3- arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie žiedo gretimų anglies atomų, kad susidarytų 5- arba 6- naris žiedas, ir minėtas 5- arba 6-naris žiedas prie alifatinių anglies atomų pakeistas pasirinktinai halogenu, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, hidroksilu arba -NR¹³R¹⁴;

kai R³² yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti =O, =S, =NOH;
 ir

30 kai R³² yra prijungtas prie sieros, jis gali būti =O;
 p yra 0, 1 arba 2;

n yra 1 arba 2;

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C_1 - C_4 hidroksialkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo ir $-C(R^{14})=N(OR^{14})$;

R^{40} yra parinktas iš H arba C_1 - C_3 alkilo; ir

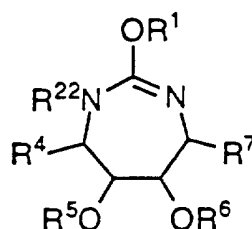
R^{41} yra parinktas iš:

10 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$;
 $-C(=O)NR^{13}NR^{13}R^{14}$;
 $-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}R^{14}$;
 $-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}NR^{13}R^{14}$;
 $-C(=O)C(R^{11})_2NR^{13}CO_2R^{13}$;
15 $-C(=O)H$;
 $-C(=O)R^{11}$;
 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkil})-NR^{13}R^{14}$;
 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ alkil})-NR^{13}CO_2R^{13}$; arba

20 1-3 aminorūgščių, sujungtų tarpusavyje amidiniu ryšiu ir prijungtų prie N atomo per karboksigrupę; ir

kurioje visos funkcinės grupės, tokios kaip amino, karboksilo, ketono, aldehido, hidrazino, guanidino, hidroksamo rūgščių, alkoholių, oksimų ir tiolių, kurios aktyvios šio gavimo būdo reakcijose, yra blokuotos tokiu būdu, kad blokuojančios grupės gali būti paliktos arba pašalintos,

25 arba jo farmaciškai priimtinių druskų, arba jo provaisto formų, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš tokių stadijų:
 (3a) stadija: junginys, turintis formulę (III)



(III)

kurioje:

R¹ yra metilas arba etilas;

10 R⁵ ir R⁶ yra tokie patys ir parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C₁-C₆ alkilo, pakeisto 0-3 R¹¹;

C₃-C₆ alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R¹¹;

C₁-C₆ alkilkarbonilo, pakeisto 0-3 R¹¹;

C₁-C₆ alkoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R¹¹;

15 C₁-C₆ alkilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R¹¹;

benzoilo, pakeisto 0-3 R¹²;

fenoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R¹²;

fenilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R¹²;

20 hidroksilą blokuojančios grupės arba bet kokios grupės, kuri, patekusi į žinduolio organizmą, skyla, duodama laisvą hidroksilo grupę; arba

R⁵ ir R⁶, alternatyviai, gali būti sujungtos kartu su deguonies atomais, prie kurių jos yra prijungtos, kad sudarytų grupę, parinktą iš:

-O-C(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)-O-, -O-C(CH₂CH₃)₂-O-,

-O-C(CH₃)(CH₂CH₃)-O-, -O-C(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂-O-,

25 -O-C(CH₃)(CH₂CH(CH₃)CH₃)-O-, -O-CH(fenil)-O-,

-OCH₂SCH₂O-, -OCH₂OCH₂O-, -OS(=O)O-, -OC(=O)O-, -OCH₂O-,

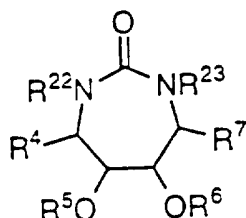
-OC(=S)O-, -OS(=O)₂O-, -OC(=O)C(=O)O-, -OC(CH₃)₂O-, ir

-OC(OCH₃)(CH₂CH₂CH₃)O-; ir

visi kiti pakaitai yra kaip apibrėžta aukščiau;

30 reaguoja aprotoliniame tirpiklyje su mažiausiai vienu ekvivalentu azotą alkilinančio agento R²³-Z, kur Z yra ats kylanti grupė, tokia kaip halogenidas arba

sulfonatas, o R^{23} yra kaip apibrėžta aukščiau, laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (IV) formulės junginys,



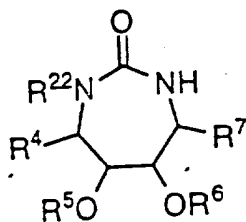
(IV)

kuris yra pasirinktinai išskiriamas; ir

(5) stadija: junginys, kurio formulė (IV), reaguoja su reagentu arba esant sąlygoms, arba reagentų ir/arba sąlygų deriniui laiko tarpą, pakankamą, kad atskiltų R^5 , R^6 ir bet kuri blokuojanti grupė, ir/arba pakankamą, kad funkcinės grupės būtų paverstos į pageidaujamą jų formą, kad sudarytų formulės (VIb) junginys, kuris yra išskiriamas.

2. Gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio formulė yra (IV), gauna šiose stadijose:

(3c stadija): junginys, kurio formulė yra (III), reaguoja tirpiklyje su mažiausiai 2 moliniais ekvivalentais izokarbamido deguonį dealkilinančio agento laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (V) formulės junginys



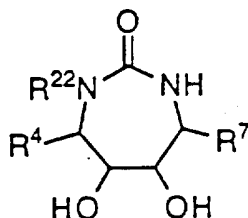
(V)

kuris pasirinktinai išskiriamas; ir

(4c) stadija: junginys, kurio formulė yra (V), aprotoniame tirpiklyje reaguoja su mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu stiprios bazės ir su mažiausiai vienu

moliniu ekvivalentu azotą alkilinančio agento R^{23} -Z laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (IV) formulės junginys.

3. Junginio, turinčio (VIa) formulę,



(VIa)

kurioje

R^4 ir R^7 yra tokie patys ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_2 - C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11} ; ir

C_2 - C_8 alkinilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

R^{11} kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios

iš

H, ketogrupės, halogeno, ciano grupės, $-\text{CH}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $=\text{NOR}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$, C_1 - C_4 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, nitrogrupės, C_7 - C_{10} arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, pakeisto $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, C_1 - C_4 hidroksialkilo, metilendioksigrupės; etilendioksigrupės, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 halogenalkoksilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, piridilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilamino, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, $-\text{C}(\text{R}^{14})=\text{N}(\text{OR}^{14})$;

C_3 - C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ;

C_1 - C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ;

aril(C_1 - C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12} ;

C₂-C₆ alkoksialkilo, pakeisto 0-2 R¹²;

C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, pakeisto 0-2 R¹²;

C₆-C₁₀ arilkarboniloksilo, pakeisto 0-2 R¹²;

C₅-C₁₄ karbociklinės liekanos, pakeistos 0-3 R¹²; ir

5 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R¹²;

R^{11A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

10 H, ketogrupės, halogeno, ciano grupės, -CH₂N(R^{13A})R^(14A), OR^{13A}, -N(R^{13A})R^(14A), -CO₂H, -OC(=O)(C₁-C₃ alkil), -OH, C₂-C₆ alkoksialkilo, -C(=O)NH₂, -OC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH₂, -SO₂NH₂, C₁-C₄ alkilo, C₂-C₄ alkenilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, nitrogrupės, C₇-C₁₀ arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, C₃-C₆
15 cikloalkoksilo, C₁-C₄ alkilo, pakeisto -NH₂, C₁-C₄ hidroksialkilo, metilendioksigrupės, etilendioksigrupės, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, C₁-C₄ alkilkarbonilamino, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, aril(C₁-C₃ alkilo);

20 C₃-C₁₀ cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12A}, C₁-C₄ alkilo, pakeisto 0-2 R^{12A}, aril(C₁-C₃ alkilo)-, pakeisto 0-2 R^{12A};

5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12A};

25 -SO_mR^{13A}, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkosilo, C₁-C₄ alkoksilo, C₂-C₄ alkinilo, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu arba OH; ir

R^{11A} ir R¹⁶, kai jie yra pakaitai prie gretimų anglies atomų, kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti 5-6-narį karbociklinį arba
30 heterociklinį žiedą, kai minėtas karbociklinis ar heterociklinis žiedas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, NH₂ arba OH;

R^{12} , būdamas pakaitu prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, ciano, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, CO_2H , hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_4 alkilo, pakeisto $-NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$, C_1 - C_4 hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 halogenalkoksilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilamino, $-S(O)_mR^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{14}$, $-OCH_2CO_2R^{13}$, 2-(1-morfolin)etoksilo, $-C(R^{14})=N(OR^{14})$;

5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros;

arba R^{12} gali būti 3 arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie gretimų žiedo anglies atomų, kad sudarytų kondensuotą 5- arba 6-narį žiedą, kai minėtas 5- arba 6-naris žiedas pasirinktinai pakeistas prie alifatinių anglies atomų halogenu, C_1 - C_4 alkilu, C_1 - C_4 alkoksilu, hidroksilu arba $-NR^{13}R^{14}$; ir

kai R^{12} yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti $=O$ arba $=S$; arba, kai R^{12} yra prijungtas prie sieros, jis gali būti $=O$;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C_1 - C_4 hidroksialkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, $-CO_2H$, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo ir $-C(R^{14})=N(OR^{14})$;

R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, benziloksilo, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, ciano, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, CO_2H , hidroksamo rūgšties, hidrazido, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13A}$, C_1 - C_4 alkilo, pakeisto $-NH_2$, $-NH_2$, -

NHMe, C₂-C₆ alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto -Si(CH₃)₃, C₁-C₄ hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, C₁-C₄ alkilkarbonilamino, -S(O)_mMe, -SO₂NH₂, -NHSO₂Me, -OCH₂CO₂R^{13A}, 2-(1-morfolin)etoksilo;

5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros;

R^{12A} gali būti 3 arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie gretimų žiedo anglies atomų, kad sudarytų kondensuotą 5- arba 6-narį žiedą, kai minėtas 5- arba 6-naris žiedas pasirinktinai pakeistas prie alifatinių anglies atomų halogenu, C₁-C₄ alkilu, C₁-C₄ alkoksilu, hidroksilu arba -NH₂; ir

kai R^{12A} yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti =O arba =S; arba, kai R^{12A} yra prijungtas prie sieros, jis gali būti =O.

R^{12A}, kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C₁-C₄ hidroksialkilo, C₁-C₄ alkoksilo, C₁-C₄ alkilo, C₃-C₆ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₂-C₆ alkoksialkilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, -CO₂H, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo ir C₁-C₄ alkilkarbonilo;

R¹³ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

H;

heterociklo, pakeisto 0-3 R^{11A} ir 0-1 R¹⁶;

fenilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

benzilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₂-C₄ alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkilkarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₁-C₆ alkilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

C₃-C₆ alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R^{11A};

aminą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su N; ir

hidroksilą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su O;

R^{14} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios

iš

5 vandenilio, C_1 - C_6 alkoksilo, C_2 - C_6 alkenilo, fenilo, benzilo, aminą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su N, hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su O; ir C_1 - C_6 alkilo, pakeisto 0-3 grupėmis, parinktomis iš OH, C_1 - C_4 alkoksilo, halogeno,

R^{13} ir R^{14} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$,
10 $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{13A} ir R^{14A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H ir C_1 - C_6 alkilo;

R^{13A} ir R^{14A} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$,
 $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

15 R^{15} yra H arba CH_3 ;

R^{16} yra nepriklausomai parinktas iš:

halogeno, -CN, -NO₂, C_1 - C_4 halogenalkilo, C_1 - C_4 halogenalkoksilo, C_1 - C_4 alkoksilo, C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo, C_2 - C_4 alkinilo, fenetilo, fenoksilo, C_3 - C_{10} cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_2 - C_6 alkoksialkilo, C_1 - C_4
20 alkilkarboniloksilo, C_1 - C_4 alkilkarbonilo, benziloksilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo arba fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO₂, CF₃, C_1 - C_4 alkilu, C_1 - C_4 alkoksilu arba OH; arba

R^{11A} ir R^{16} , kai jie yra pakaitai prie gretimų anglies atomų, kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti 5-6-narį karbociklinį arba
25 heterociklinį žiedą, kai minėtas karbociklinis ar heterociklinis žiedas pasirinktinai pakeistas Cl, Br, CN, NO₂, CF₃, C_1 - C_4 alkilu, C_1 - C_4 alkoksilu, NH₂ arba OH;

m yra 0, 1 arba 2;

R^{22} ir R^{23} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš

30 C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

C_2 - C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

C₂-C₈ alkinilo, pakeisto 0-3 R³¹;

C₃-C₁₄ karbociklinio žiedo, pakeisto 0-5 R³¹ ir 0-5 R³²; ir

5 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R³²;

R³¹ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

-OH, C₁-C₄ alkoksilo, -CO₂R¹⁵, -COR¹⁵, ketogrupės, halogeno, ciano grupės, -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, CO₂R¹³, -C(=O)R¹¹, -OC(=O)R¹³, OR¹³, C₂-C₆ 10 alkoksialkilo, -S(O)_mR¹³, -NHC(=NH)NHR¹³, -C(=NH)NHR¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(=O)R¹³, =NOR¹⁴, -NR¹⁴C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=S)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴SO₂R¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, C₁-C₄ alkilo, C₂-C₄ alkenilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, benzilo, fenetilo, fenoksilo, 15 benziloksilo, nitrogrupės, C₇-C₁₀ arilalkilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, oksimo, boro rūgšties, sulfamido, formilo, C₃-C₆ cikloalkoksilo, C₁-C₄ alkilo, pakeisto -NR¹³R¹⁴, C₁-C₄ hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, C₁-C₄ alkilkarbonilamino, -OCH₂CO₂R¹³, 2-(1-morfolin)etoksilo, azido, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴);

20 C₅-C₁₄ karbociklinės liekanos, pakeistos 0-5 R³²; ir

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R³²;

25 R³², kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

fenetilo, fenoksilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₇-C₁₀ arilalkilo, hidrazido, oksimo, boro rūgšties, C₂-C₆ alkoksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, -NHSO₂R¹⁴, benziloksilo, halogeno, 2-(1-morfolin)etoksilo, -CO₂R¹³, hidroksamo rūgšties, -CONR¹³NR¹³R¹⁴, ciano grupės, 30 sulfamido, -CHO, C₃-C₆ cikloalkoksilo, -NR¹³R¹⁴, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴), -NO₂, -OR¹³, -NR⁴⁰R⁴¹, -SO_mR¹³, -SO_mNR¹³R¹⁴, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -OC(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)R¹¹,

-OC(=O)R¹¹, -B(OH)₂, -OCO₂R¹³, fenilo, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴,
 -C(=O)NR⁴⁰R⁴¹, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₂-C₄
 halogenalkenilo, C₁-C₄ halogenalkinilo,

-C(=O)NR¹³C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴, -C(=O)NR¹³C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³,
 5 -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄ alkil)-R¹¹,
 -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴, -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³,
 -C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³CO₂R¹³;
 -(CH₂)_pOR¹³, -(CH₂)_pNHR¹³, -(CH₂)_pCONHR¹³, -(CH₂)_pSO₂NHR¹³,
 -(CH₂)_nNHCO₂R¹³, -(CH₂)_pNHCO₂R¹³, --(CH₂)_nOCONHR¹³, -(CH₂)_pNHCONHR¹³,
 10 -(CH₂)_pC(=NH)NHR¹³;

C₁-C₄ alkoksilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R¹¹, C₃-C₆
 cikloalkilo, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴ arba OH;

C₁-C₄ alkilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R¹¹, =NR¹⁴,
 =NNR¹³C(=O)NR¹³R¹⁴, =NNR¹³C(=O)OR¹³ arba -NR¹³R¹⁴;

15 C₂-C₄ alkenilo, pakeisto 0-4 R¹¹, C₂-C₄ alkinilo, pakeisto 0-4 R¹¹;

5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų
 nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, ir minėtas heterociklinis
 žiedas yra pakeistas 0-2 R¹²;

R³² gali būti 3- arba 4 anglies atomų grandinė, prijungta prie žiedo gretimų
 20 anglies atomų, kad susidarytų 5- arba 6- naris žiedas, ir minėtas 5- arba 6-naris
 žiedas prie alifatinių anglies atomų pakeistas pasirinktinai halogenu, C₁-C₄ alkilu,
 C₁-C₄ alkoksilu, hidroksilu arba -NR¹³R¹⁴;

kai R³² yra prijungtas prie sotaus anglies atomo, jis gali būti =O, =S, =NOH;
 ir

25 kai R³² yra prijungtas prie sieros, jis gali būti =O;

p yra 0, 1 arba 2;

n yra 1 arba 2;

R³², kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju nepriklausomai yra
 parinktas iš grupės, susidedančios iš

30 fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C₁-C₄ hidroksialkilo, C₁-C₄ alkoksilo, C₁-
 C₄ alkilo, C₃-C₆ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, C₂-C₆

alkoksialkilo, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo ir -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴);

R⁴⁰ yra parinktas iš H arba C₁-C₃ alkilo; ir

R⁴¹ yra parinktas iš:

- 5 -C(=O)NR¹³R¹⁴;
 -C(=O)NR¹³NR¹³R¹⁴;
 -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴;
 -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³NR¹³R¹⁴;
 -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³;
 10 -C(=O)H;
 -C(=O)R¹¹;
 -C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴;
 -C(=O)-(C₁-C₄alkil)-NR¹³CO₂R¹³; arba

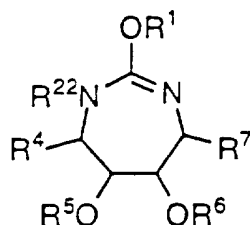
15 1-3 aminorūgščių, sujungtų tarpusavyje amidiniu ryšiu ir prijungtų prie N atomo per karboksigrupę; ir

kurioje visos funkcinės grupės, tokios kaip amino, karboksilo, ketono, aldehido, hidrazino, guanidino, hidroksamo rūgščių, alkoholių, oksimų ir tiolių, kurios aktyvios šio gavimo būdo reakcijose, yra blokuotos tokiu būdu, kad blokuojančios grupės gali būti paliktos arba pašalintos,

20 arba jo farmaciškai priimtinių druskų, arba jo provaisto formos, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas gavimo būdas apima šias stadijas:

(3c) stadija: junginys, kurio formulė (III),

25



30

(III)

kurioje:

R^1 yra metilas arba etilas; ir

R^5 ir R^6 yra tokie patys ir parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_6 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_3 - C_6 alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

5 C_1 - C_6 alkilkarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_1 - C_6 alkoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

C_1 - C_6 alkilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

benzoilo, pakeisto 0-3 R^{12} ;

fenoksikarbonilo, pakeisto 0-3 R^{12} ;

10 fenilaminokarbonilo, pakeisto 0-3 R^{12} ;

hidroksilą blokuojančios grupės ir bet kokios grupės, kuri, patekusi į žinduolio organizmą, skyla, duodama laisvą hidroksilo grupę; arba

R^5 ir R^6 , alternatyviai, gali būti sujungtos kartu su deguonies atomais, prie kurių jos yra prijungtos, kad sudarytų grupę, parinktą iš:

15 -O-C(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)-O-, -O-C(CH₂CH₃)₂-O-,

-O-C(CH₃)(CH₂CH₃)-O-, -O-C(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂-O-,

-O-C(CH₃)(CH₂CH(CH₃)CH₃)-O-, -O-CH(fenil)-O-,

-OCH₂SCH₂O-, -OCH₂OCH₂O-, -OS(=O)O-, -OC(=O)O-, -OCH₂O-,

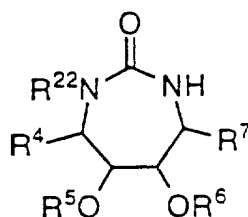
-OC(=S)O-, -OS(=O)₂O-, -OC(=O)C(=O)O-, -OC(CH₃)₂O-, ir

20 -OC(OCH₃)(CH₂CH₂CH₃)O-; ir

visi kiti pakaitai yra kaip apibrėžta aukščiau;

reaguoja tirpiklyje su mažiausiai 2 moliniais ekvivalentais izokarbamido deguonį dealkilinančio agento laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (V) formulės junginys,

25



30

(V)

kuris pasirinktinai yra išskiriamas; ir

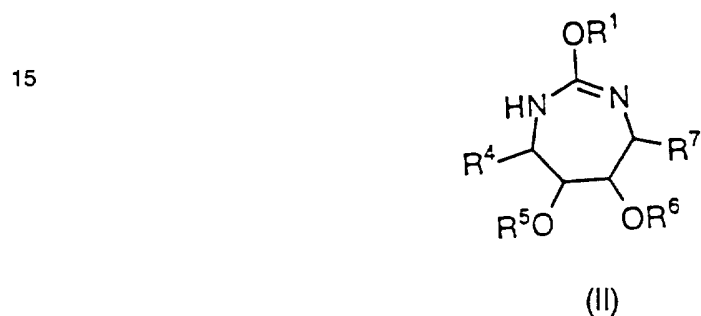
(4d) stadija: junginys, kurio formulė (V), reaguoja su reagentu arba esant sąlygoms, arba su reagentų ir/arba sąlygų deriniu laiko tarpą, pakankamą, kad atskiltų R^5 ir R^6 ir susidarytų (VIa) formulės junginys.

5 4. Gavimo būdas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio formulė (VIa), gauna šiose stadijose:

(3b) stadija: junginys, kurio formulė (III), reaguoja su reagentu arba esant sąlygoms arba su reagentų ir/arba sąlygų deriniu laiko tarpą, pakankamą, kad atskiltų R^5 , R^6 ir R^1 ir kad susidarytų (VIa) formulės junginys.

10 5. Gavimo būdas pagal 1, 2, 3 arba 4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio formulė (III), gauna šiose stadijose:

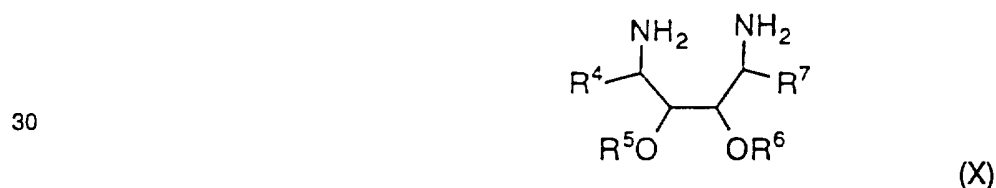
(2) stadija: junginys, kurio formulė (II),



20 reaguoja aprotoniniame tirpiklyje su mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu stiprios bazės ir mažiausiai vienu moliniu ekvivalentu azotą alkilinančio agento R^{22} -Z (kur R^{22} yra toks pat, kaip apibrėžta formulių (VIa) ir (VIb) atveju, o Z yra atskylanti grupė, tokia kaip halogenidas arba sulfonatas) laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (III) formulės junginys.

25 6. Gavimo būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio formulė (II) gauna šiose stadijose:

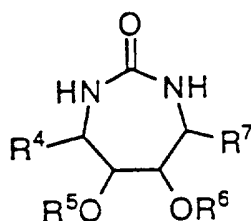
(1a) stadija: junginys, kurio formulė (X),



reaguoja tirpiklyje su tetraalkilortokarbonato $(R^1-O)_4C$ pertekliumi, kur R^1 yra metilas arba etilas, esant rūgšties, tinkamoje temperatūroje laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (II) formulės junginys.

7. Gavimo būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio formulė (II), gauna šiose stadijose:

(1b) stadija: junginys, kurio formulė (X), aprotoniniame tirpiklyje, pasirinktinai esant blokuotai amino bazei, reguoja tinkamu santykiu su mažiausiai 1 moliniu ekvivalentu ciklizacijos agento temperatūrų intervale nuo kambario iki tirpiklio virimo laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (I) formulės,



(I)

kurioje visi pakaitai yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, junginys, kuris pasirinktinai išskiriamas; ir (I) formulės junginys aprotoniniame tirpiklyje reaguoja su 1-2 moliniais ekvivalentais deguonį alkilinančio agento (R^1-Y) , kur R^1 yra toks, kaip apibrėžta aukščiau, ir Y yra $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2$ -arilas, $-(CH_3CH_2)_2OBF_4$, arba $-(CH_3)_2OBF_4$, laiko tarpą, pakankamą, kad susidarytų (II) formulės junginys.

8. Gavimo būdas pagal 1 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

R^4 ir R^7 yra kiekvienu atveju nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11} ; ir

C_2 - C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

R^{11} kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

H, ketogrupės, halogeno, cianogrupės, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-CO_2R^{13}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-OR^{13}$, $-S(O)_mR^{13}$, C_2 - C_4 alkenilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_3 - C_{10}

cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; C_1 - C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; aril(C_1 - C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12} ; C_5 - C_{14} karbociklinės liekanos, pakeistos 0-3 R^{12} ; ir

5 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12} ;

R^{11A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

10 H, ketogrupės, halogeno, cianogrupės, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{13A})\text{R}^{(14A)}$, OR^{13A} , $-\text{N}(\text{R}^{13A})\text{R}^{(14A)}$, C_2 - C_4 - alkenilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_3 - C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , C_1 - C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , aril(C_1 - C_3 alkilo)-, pakeisto 0-2 R^{12A} ;

NO_2 , C_1 - C_6 alkilo arba fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCH_3 arba OH; ir

15 5-10-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėta heterociklinio žiedo sistema yra pakeista 0-3 R^{12A} ;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

20 fenilo, benzilo, fenetilo, benziloksilo, halogeno, nitrogrupės, ciano grupės, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, $-\text{OR}^{13}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, C_1 - C_4 hidroksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{13}$, CF_3 , 2-(1-morfolin)etoksilo, CO_2H , hidroksamo rūgšties, hidrazido, $-\text{C}(\text{R}^{14})=\text{N}(\text{OR}^{14})$, sulfamido; ir

25 5- arba 6-nario heterociklinio žiedo sistemos, turinčios 1-4 heteroatomus, nepriklausomai parinktus iš deguonies, azoto arba sieros;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš benzilo ir metilo;

R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

30 fenilo, benzilo, fenetilo, benziloksilo, halogeno, nitrogrupės, ciano grupės, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_1 - C_4

alkoksilo, formilo, C₃-C₆ cikloalkoksilo, -OR^{13A}, C₂-C₆ alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto -Si(CH₃)₃, -S(O)_mMe, ir

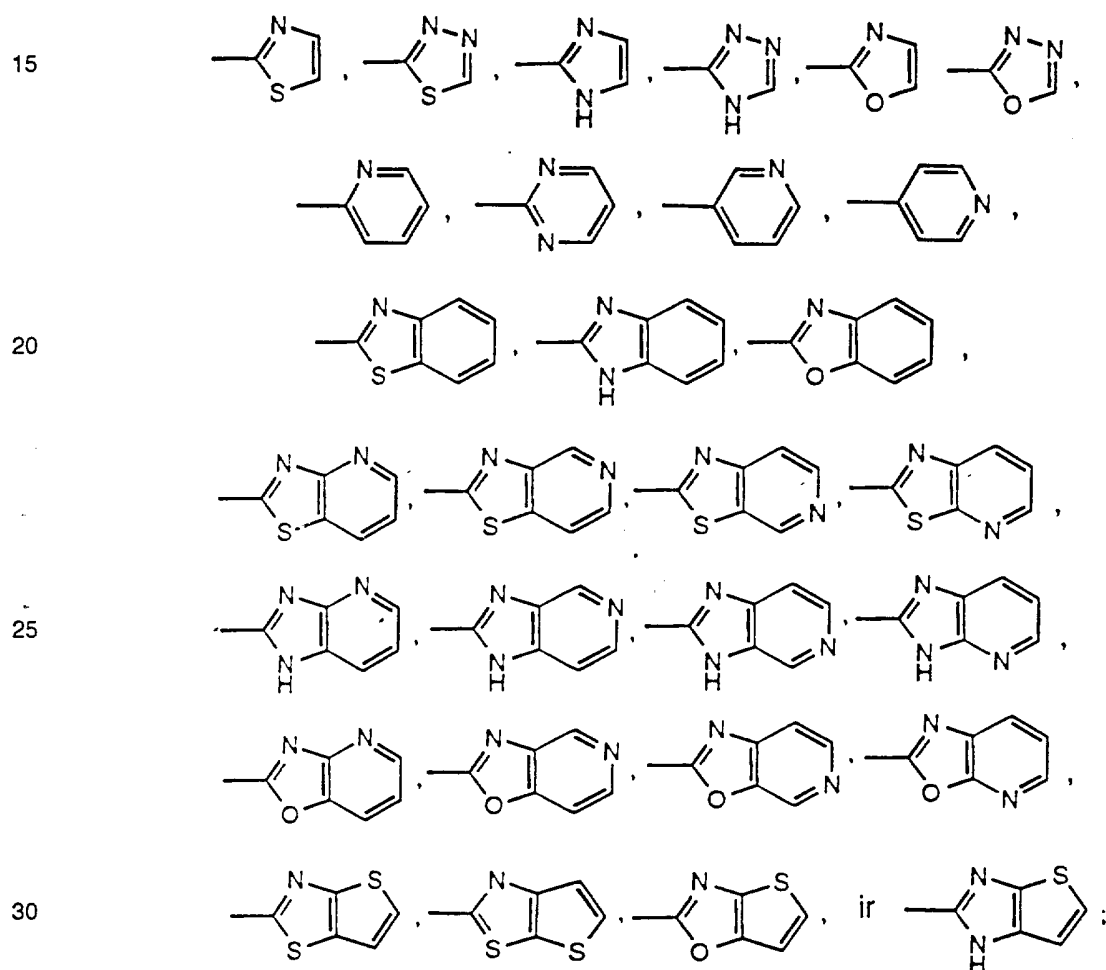
5- arba 6-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros;

5 R^{12A}, kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

fenilo, benzilo, fenetilo, C₁-C₄ alkoksilo, C₁-C₄ alkilo, C₃-C₆ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₂-C₆ alkoksialkilo, C₁-C₄ alkoksikarbonilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, C₁-C₄ alkilkarbonilo, CF₃, 2-(1-morfolin)etoksilo, CO₂H, 10 hidroksamo rūgšties, hidrazido, -C(R^{14A})=N(OR^{14A}), ir sulfamido;

R¹³ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš



kai minėtas heterociklas pakeistas 0-3 R^{11A} ir 0-1 R^{16} ;

H;

C_1 - C_6 alkilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

C_3 - C_6 alkoksialkilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

5 C_2 - C_4 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

benzilo, pakeisto 0-3 R^{11A} ;

aminą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su N; ir

hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su

O;

10 R^{14} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

vandenilio, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksilo, C_2 - C_6 alkenilo, benzilo, aminą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su N, ir hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su O;

15 R^{13} ir R^{14} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{13A} ir R^{14A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H ir C_1 - C_6 alkilo;

20 R^{13A} ir R^{14A} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{15} yra H arba CH_3 ;

R^{16} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

25 halogeno, NO_2 , CN, C_1 - C_6 alkilo ir fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCH_3 arba OH;

R^{22} ir R^{23} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

C_2 - C_8 alkenilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

30 C_2 - C_8 alkinilo, pakeisto 0-3 R^{31} ;

C_6 - C_{10} arilo, pakeisto 0-3 R^{31} ir 0-3 R^{32} ; ir

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš tiazolo, indazolo, tieno[2,3-c]pirazolo ir tieno[3,2-c]pirazolo, kai minėtas heterociklas yra pakeistas 0-2 R³¹;

R³¹ kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

5 -OH, C₁-C₄ alkoksilo, ciano grupės, nitrogrupės, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, -CO₂R¹⁵, -COR¹⁵, ketogrupės, halogeno, , -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, C₂-C₆ alkoksialkilo, C₁-C₄ alkilo, C₂-C₄ alkenilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, -CO₂R¹³, -S(O)_mR¹³,

C₅-C₁₄ karbociklinės liekanos, pakeistos 0-5 R³²; ir

10 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R³²;

R³², kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

15 fenetilo, fenoksilo, C₃-C₁₀ cikloalkilo, C₃-C₆ cikloalkilmetilo, C₇-C₁₀ arilalkilo, C₂-C₆ alkoksialkilo, metilendioksilo, etilendioksilo, C₁-C₄ alkilkarboniloksilo, -NHSO₂R¹⁴, benziloksilo, halogeno, 2-(1-morfolin)etoksilo, -CO₂R¹³, -CONR¹³NR¹³R¹⁴, ciano grupės, sulfamido, -CHO, C₃-C₆ cikloalkoksilo, -NR¹³R¹⁴, -NO₂, -OR¹³, -NR⁴⁰R⁴¹, -SO_mR¹³, -SO_mNR¹³R¹⁴, -C(=O)NR¹³R¹⁴,
20 -OC(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=O)R¹¹, -OC(=O)R¹¹, -OCO₂R¹³, fenilo, -C(=O)NR¹³-(C₁-C₄alkil)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)NR⁴⁰R⁴¹, C₁-C₄ halogenalkilo, C₁-C₄ halogenalkoksilo, C₂-C₄ halogenalkenilo, C₁-C₄ halogenalkinilo;

25 -(CH₂)_pOR¹³, -(CH₂)_pNHR¹³, -(CH₂)_pCONHR¹³,
-(CH₂)_pSO₂NHR¹³, -(CH₂)_nOCONHR¹³, -(CH₂)_pNHCONHR¹³,
-(CH₂)_pC(=NH)NHR¹³; -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³R¹⁴;
-C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³; -C(=O)C(R¹¹)₂NR¹³CO₂R¹³;
-C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³R¹⁴;
-C(=O)-(C₁-C₄ alkil)-NR¹³CO₂R¹³;

30 C₁-C₄ alkoksilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R¹¹, C₃-C₆ cikloalkilo, -CO₂R¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, arba -NR¹³R¹⁴;

C_1 - C_4 alkilo, pakeisto 0-4 grupėmis, parinktomis iš: R^{11} , $=NR^{14}$, $=NNR^{13}C(=O)NR^{13}R^{14}$, arba $-NR^{13}R^{14}$;

C_2 - C_4 alkenilo, pakeisto 0-4 R^{11} , C_2 - C_4 alkinilo, pakeisto 0-3 R^{11} ;

5 5-10-nario heterociklinio žiedo, turinčio nuo 1 iki 4 heteroatomų, nepriklausomai parinktų iš deguonies, azoto arba sieros, ir minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R^{12} ;

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju nepriklausomai yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

10 fenilo, benzilo, fenetilo, hidroksilo, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, $-CH_2NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, C_1 - C_4 alkoksikarbonilo, C_1 - C_4 alkilkarboniloksilo ir C_1 - C_4 alkilkarbonilo.

9. Gavimo būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

R^4 ir R^7 yra nepriklausomai parinkti iš C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-2 R^{11} ;

15 R^{11} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

H, halogeno, $-OR^{13}$, C_3 - C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12} , C_1 - C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12} , aril(C_1 - C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12} , arilo, pakeisto 0-2 R^{12} ; ir

20 heterociklinio žiedo sistemos, parinktos iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, chinolinilo, izochinolinilo, oksazolidinilo, kai minėta heterociklinio žiedo sistema pakeista 0-2 R^{12} ;

R^{11A} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

25 H, halogeno, $-OR^{13A}$, C_3 - C_{10} cikloalkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , C_1 - C_4 alkilo, pakeisto 0-2 R^{12A} , aril(C_1 - C_3 alkilo), pakeisto 0-2 R^{12A} , arilo, pakeisto 0-2 R^{12A} ;

NO_2 , ciano grupės, C_1 - C_6 alkilo arba fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai pakeistas Cl, F, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCH_3 arba OH; ir

30 heterociklinio žiedo sistemos, parinktos iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, chinolinilo, izochinolinilo, oksazolidinilo, kai minėta heterociklinio žiedo sistema pakeista 0-2 R^{12A} ;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

benziloksilo, halogeno, metilo, nitrogrupės, ciano grupės, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$,
 5 $-S(O)_mMe$, CF_3 , 2-(1-morfolin)etoksilo, hidroksamo rūgšties, hidrazido, $-C(R^{14})=N(OR^{14})$, ir sulfamido;

R^{12} , kai jis yra pakaitas prie azoto, yra metilas;

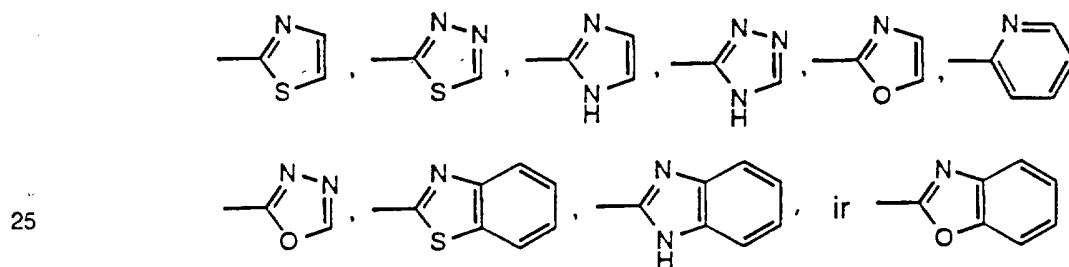
R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie anglies atomo, kiekvienu atveju yra
 10 nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

benziloksilo, halogeno, metilo, nitrogrupės, ciano grupės, C_3 - C_6 cikloalkilo, C_3 - C_6 cikloalkilmetilo, C_7 - C_{10} arilalkilo, C_1 - C_4 alkoksilo, formilo, C_3 - C_6 cikloalkoksilo, $-OR^{13A}$, C_2 - C_6 alkoksialkilo, pasirinktinai pakeisto $-Si(CH_3)_3$,
 15 $-S(O)_mMe$, CF_3 , 2-(1-morfolin)etoksilo, $-CO_2H$, hidroksamo rūgšties, hidrazido, $-C(R^{14A})=N(OR^{14A})$, ir sulfamido;

R^{12A} , kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš benzilo ir metilo;

R^{13} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

20 heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš



kai minėtas heterociklas pakeistas 0-1 R^{11A} ir 0-1 R^{16} ;

H, C_1 - C_4 alkilo,

30 C_2 - C_4 alkenilo,

benzilo,

aminą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su N; ir

hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su

O;

R^{14} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios

5 iš:

vandenilio, CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_1 - C_6 alkoksilo, C_2 - C_6 alkenilo, benzilo, aminą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su N, ir hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{14} yra sujungtas su O;

R^{13} ir R^{14} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$,

10 $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{13A} ir R^{14A} nepriklausomai yra parinkti iš H arba C_1 - C_6 alkilo;

R^{13A} ir R^{14A} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$,

$-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{15} yra H arba CH_3 ;

15 R^{22} ir R^{23} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-2 R^{31} ;

C_2 - C_6 alkenilo, pakeisto 0-2 R^{31} ;

fenilo, pakeisto 0-2 R^{31} ir 0-2 R^{32} ; ir

20 heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš tiazolo, indazolo, tieno[2,3-c]pirazolo ir tieno[3,2-c]pirazolo, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R^{31} ;

R^{31} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

25 $-OH$, $-OCH_3$, ciano grupės, nitrogrupės, CF_3 , C_1 - C_4 halogenalkoksilo, $-CO_2R^{15}$, $-COR^{15}$, halogeno, $-OR^{13}$, C_1 - C_4 alkilo, C_3 - C_{10} cikloalkilo, CO_2R^{13} , $-S(O)_mR^{13}$,

arilo, pakeisto 0-3 R^{32} ; ir

30 heterociklinio žiedo sistemos, parinktos iš piridilo, pirimidinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, chinolinilo, izochinolinilo, oksazolidinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo,

indazolilo, benzoksazolinilo, benzoksazolilo, kai minėta heterociklinio žiedo sistema pakeista 0-2 R³²;

R³², kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 5 -(CH₂)_pOR¹³, -(CH₂)_pCONHR¹³, -(CH₂)_nOCONHR¹³, -(CH₂)_pNHCONHR¹³,
 -CONH₂, -CO₂H, -CHO, -CH₂NHOH, -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, hidroksilo,
 hidroksimetilo, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴), halogeno, metoksilo, metilo, nitrogrupės, ciano
 grupės, aliloksilo, -CO₂CH₃, -NHCHO, -NHCOCH₃, -OCO₂CH₃, -CH=NCH₂CH₂OH,
 -OCONHCH₂C₆H₅, -OCONHCH₃, oksazolidinilo, -C≡C-CH₂OH, -COCH₃,
 10 hidroksietilo, C₁-C₃ alkilo (kai minėtas alkilas pakeistas 0-4 halogenais arba OH),
 tetrazolilo, -OCH₂CONH₂, -CONHNH₂, -CH=NNHCONH₂, -CONHOCH₃,
 -CH₂CH(OH)CH₂OH, adamantamido, hidroksietoksilo, dihidroksietilo,
 -C(NH₂)=NH, -CONHCH₃, -B(OH)₂, benziloksilo, -CONHCH₂CH₃, -CON(CH₂CH₃)₂,
 metiltio, -SO₂CH₃, -NHCONH₂, -NHCONHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂,
 15 -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH₂NH₂,
 -NHCOCH(CH₃)NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH(CH₂C₆H₅)NHCO₂CH₂C₆H₅,
 -NHCOCH(CH₃)NH₂, -NHCOCH(CH₂C₆H₅)NH₂, -CO₂CH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₃,
 -CONHCH(CH₃)₂, -CH₂-imidazolo, -COC(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CO-imidazolo,
 -CO-pirazolilo, oksadiazolidinonilo, -COCF₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃,
 20 pirazolilo, -SO₂NH₂, -C(CH₂CH₃)=N(OH), -C(CF₃)=N(OH), fenilo, acetoksilo,
 hidroksiamino, -N(CH₃)(CHO), ciklopropilmetoksilo, -CONR¹³R¹⁴, -CONHOH,
 (dietilaminoetil)aminokarbonilo, (N-etil, N-metilaminoetil)aminokarbonilo, (4-
 metilpiperaziniletil)aminokarbonilo, (pirolidiniletil)aminokarbonilo, (piperidinil-
 etil)aminokarbonilo, -NHCOCH₂NHCH₃, N-(2-(4-morfolin)etil)aminokarbonilo ir N-
 25 (2-(N,N-dimetilamino)etil)aminokarbonilo;

p yra 0; ir

R³², kai jis yra pakaitas prie azoto, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš benzilo ir metilo.

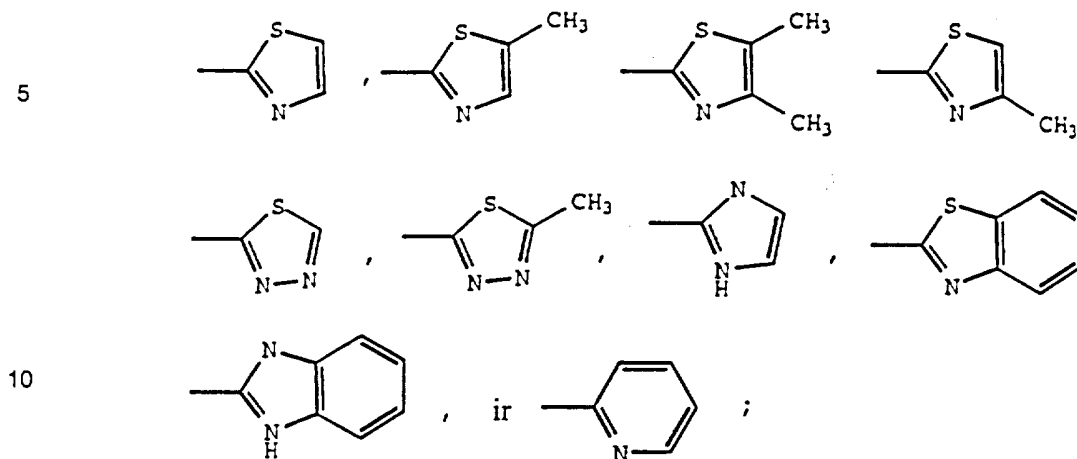
10. Gavimo būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

30 R⁴ ir R⁷ nepriklausomai yra C₁-C₃ alkilas, pakeistas 0-1 R¹¹;

R^{12A}, kai jis yra pakaitas prie azoto, yra metilas;

R^{13} kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš:



H, C_1 - C_4 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo, benzilo, aminą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su N; ir hidroksilą arba karboksilą blokuojančios grupės, kai R^{13} yra sujungtas su O;

R^{13} ir R^{14} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{13A} ir R^{14A} nepriklausomai yra parinkti iš H, arba C_1 - C_6 alkilo;

R^{13A} ir R^{14A} , alternatyviai, gali susijungti ir sudaryti $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2N(R^{15})CH_2CH_2-$ arba $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$;

R^{15} yra H arba CH_3 ;

R^{22} ir R^{23} nepriklausomai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:

C_1 - C_8 alkilo, pakeisto 0-2 R^{31} ;

benzilo, pakeisto 0-2 R^{31} ir 0-2 R^{32} ; ir

heterociklo, parinkto iš grupės, susidedančios iš tiazolo, indazolo, tieno[2,3-c]pirazolo ir tieno[3,2-c]pirazolo, kai minėtas heterociklinis žiedas yra pakeistas 0-2 R^{31} ;

R^{32} , kai jis yra pakaitas prie anglies, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:

$-(CH_2)_pOR^{13}$, $-(CH_2)_pCONHR^{13}$,

- CONH₂, -CO₂H, -CHO, -CH₂NHOH, -CH₂NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, hidroksilo, hidroksimetilo, -C(R¹⁴)=N(OR¹⁴), halogeno, metoksilo, metilo, nitrogrupės, ciano grupės, aliloksilo, -CO₂CH₃, -NHCHO, -NHCOCH₃, -OCO₂CH₃, -CH=NCH₂CH₂OH, -OCONHCH₂C₆H₅, -OCONHCH₃, oksazolidinilo, -C≡C-CH₂OH, -COCH₃,
 5 hidroksietilo, C₁-C₃ alkilo (kai minėtas alkilas pakeistas 0-4 halogenais arba OH), tetrazolilo, -OCH₂CONH₂, -CONHNH₂, -CH=NNHCONH₂, -CONHOCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, adamantamido, hidroksietoksilo, dihidroksietilo, -C(NH₂)=NH, -CONHCH₃, -B(OH)₂, benziloksilo, -CONHCH₂CH₃, -CON(CH₂CH₃)₂, metiltio, -SO₂CH₃, -NHCONH₂, -NHCONHCH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂,
 10 -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH₂NH₂, -NHCOCH(CH₃)NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH(CH₂C₆H₅)NHCO₂CH₂C₆H₅, -NHCOCH(CH₃)NH₂, -NHCOCH(CH₂C₆H₅)NH₂, -CO₂CH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CH₂-imidazolo, -COC(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CO-imidazolo, -CO-pirazolilo, oksadiazolidinonilo, -COCF₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃,
 15 pirazolilo, -SO₂NH₂, -C(CH₂CH₃)=N(OH), -C(CF₃)=N(OH), fenilo, acetoksilo, hidroksiamino, -N(CH₃)(CHO), ciklopropilmetoksilo, -CONR¹³R¹⁴, -CONHOH, (dietilaminoetil)aminokarbonilo, (N-etil, N-metilaminoetil)aminokarbonilo, (4-metilpiperazinilet)aminokarbonilo, (pirolidinilet)aminokarbonilo, (piperidinilet)aminokarbonilo, -NHCOCH₂NHCH₃, N-(2-(4-morfolin)etil)aminokarbonilo ir N-
 20 (2-(N,N-dimetilamino)etil)aminokarbonilo;

p yra 0; ir

R³², kai jis yra pakaitas prie azoto, yra metilas.

11. Gavimo būdas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

R⁴ ir R⁷ yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

- 25 benzilo, fluorbenzilo, pirolilmetilo, metoksibenzilo, izobutilo, nitrobenzilo, aminobenzilo, tienilmetilo, hidroksibenzilo, piridilmetilo, naftilmetilo, tiometilbenzilo, tiazolilmetilo, 3,4-metilendioksibenzilo ir N,N-dimetilaminobenzilo;

R²² ir R²³ yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

- 30 alilo, metilo etilo, propilo, ciklopropilo, ciklopropilmetilo, ciklobutilmetilo, n-butilo, i-butilo, CH₂CH=C(CH₃)₂, piridilmetilo, piridilo, metalilo, n-pentilo, i-pentilo, heksilo, fenilo, benzilo, izoprenilo, propargilmetilo, pikolinilmetilo, metoksimetilo,

cikloheksilmetilo, dimetilbutilo, etoksimetilo, naftilmetilo, metiloksazolinilmetilo, naftilo, metiloksazolinilo, viniloksimetilo, pentafluorbenzilo, chinolinilmetilo, karboksibenzilo, chlortienilmetilo, benziloksibenzilo, bifenilmetilo, fenilbenzilo, adamantilmetilo, ciklopropilmetoksibenzilo, metoksibenzilo, metilbenzilo, 5 etoksibenzilo, hidroksibenzilo, hidroksimetilbenzilo, aminobenzilo, formilbenzilo, cianobenzilo, cinamilo, aliloksibenzilo, fluorbenzilo, difluorbenzilo, chlorbenzilo, chlormetilbenzilo, fluormetilbenzilo, jodbenzilo, brombenzilo, ciklobutilo, formaldotsimbenzilo, ciklopentilo, ciklopentilmetilo, nitrobenzilo, $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{O}))$ -benzilo, karbometoksibenzilo, karboetoksibenzilo, tetrazolilbenzilo, dimetilalilo, 10 aminometilbenzilo, $(\text{O-benzil-formaldoksim})$ benzilo, $(\text{O-metil-formaldoksim})$ -benzilo, $(\text{CH}_3\text{O}_2\text{CO})$ -benzilo, $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CH})$ -benzilo, N-benzilamino-karbonilbenzilo, N-metilaminobenzilo, N-etilaminobenzilo, N-etilaminometilbenzilo, acetilbenzilo, acetoksibenzilo, N-hidroksilaminobenzilo, fenilmetilboro rūgštis, N-hidroksilaminometilbenzilo, (hidroksil) etilbenzilo, $(\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH}))$ -benzilo, 15 $(\text{H}_2\text{NNHC}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHN}=\text{CH})$ -benzilo, $(\text{CH}_3\text{ONNHC}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{HONHC}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O}))$ -benzilo, N,N-dimetilaminokarbonilbenzilo, $(\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O})$ -benzilo, hidroksietoksibenzilo, (oksazolidinil) -benzilo, (hidroksi) pentilo, pentenilo, (hidroksi) heptilo, (hidroksi) butilo, (karboksi) butilo, (karbometoksi) butilo, (metiltio) benzilo, (metilsulfonil) benzilo, N,N- 20 dimetilaminometilbenzilo, N-metilaminometilbenzilo, glicilaminobenzilo, N,N-dimetilglicilaminobenzilo, alanilaminobenzilo, $(\text{N-fenilmetoksikarbonil})$ alanilaminobenzilo, fenilalanilaminobenzilo, $(\text{N-fenilmetoksikarbonil})$ fenilalanilaminobenzilo, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O}))$ -benzilo, N,N-dietilaminokarbonilbenzilo, N-propilaminokarbonilbenzilo, N,N-dizopropilaminokarbonilbenzilo, N,N-di-n- 25 propilaminokarbonilbenzilo, $(\text{hidroksipropilnil})$ benzilo, $(\text{imidazolil-C}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{pirazolil-C}(=\text{O}))$ -benzilo, $(\text{piridilmetilaminokarbonil})$ benzilo, oksa(diazolidinonil)benzilo, trifluoracetilbenzilo, (pirazolil) benzilo, (H_2NSO_2) -benzilo, dihidroksietilbenzilo, $(\text{MeHNC}(=\text{O})\text{NH})$ -benzilo, $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{NH})$ -benzilo, $(\text{HC}(=\text{O})\text{NH})$ -benzilo, metansulfonilpentilo, metoksipentilo, N-formil-N- 30 metilaminobenzilo, acetilaminobenzilo, propionilbenzilo, butirilbenzilo,

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{NOH}))$ -benzilo, (trifluor)hidroksietilbenzilo, $(\text{CF}_3\text{C}(=\text{NOH}))$ -benzilo, (N-metilglicil)aminobenzilo, ((4-morfolin)etil)aminokarbonilbenzilo, (N,N-dimetilaminoetil)aminokarbonilbenzilo, (N,N-dietilaminoetil)aminokarbonilbenzilo, (4-metilpiperazin-1-ilet)aminokarbonilbenzilo, (benzil-NHC(=O)O)benzilo,

5 $(\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})\text{O})$ benzilo, $(\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O})$ benzilo, $(\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH}))$ benzilo, ((N-fenilmetoksikarbonil)glicilamino)benzilo, (imidazolimetil)benzilo, $((\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}))$ benzilo, (N-metil-N-etilaminoetil)aminokarbonilbenzilo, (pirolidinilet)aminokarbonilbenzilo, (piperidinilet)amino)karbonilbenzilo, $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{NOH}))$ benzilo, $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{NOH}))$ fluorbenzilo, benzimidazolimetilo, benzotriazolimetilo,

10 indazolimetilo, benzoksazolinimetilo, benzizoksazolimetilo, tienimetilo, furimetilo, N-butilaminobenzilo, N,N-dimetilaminobenzilo, N-propilaminobenzilo, N-metilaminometilbenzilo, karbometoksibenzilo, N-metilaminokarbonilbenzilo, glicilaminobenzilo, N,N-dimetilaminokarbonilbenzilo, N,N-dietilaminobenzilo, alanilaminobenzilo, fenilalanilaminobenzilo, (N-metilglicil)aminobenzilo,

15 $(\text{H}_2\text{NC}(=\text{NOH}))$ benzilo, $(\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH}))$ benzilo, 2-amino-5-benzoksazolimetilo, 3-amino-5-benzizoksazolimetilo, 3-amino-5-indazolimetilo, 3-metilamino-5-indazolimetilo, 3-etilamino-5-indazolimetilo, 3-metil-5-indazolimetilo, 3-etil-5-indazolimetilo, 3-metoksi-5-indazolimetilo, 3-metoksikarbonil-5-indazolimetilo, 3-chlor-5-indazolimetilo, 3,4-metilendioksibenzilo, piridimetilo, 3-(2-

20 tiazolilaminokarbonil)benzilo, 3-(4-metil-2-tiazolilaminokarbonil)benzilo, 3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilaminokarbonil)benzilo, 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilaminokarbonil)benzilo, 3-(5-tret.-butil-1,3,4-tiadiazol-2-ilaminokarbonil)benzilo, 3-(5-metil-2-tiazolilaminokarbonil)benzilo, 3-(4,5-dimetil-2-tiazolilaminokarbonil)benzilo, 3-(2-imidazolilaminokarbonil)benzilo, 3-(2-piridilaminokarbonil)benzilo, 3-(2-

25 benzotiazolilaminokarbonil)benzilo, 3-(2-benzimidazolilaminokarbonil)benzilo, 3-(2-tiazoliloksi)benzilo ir 3-(2-piridiniloksi)benzilo.