

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

(11) 107555 A

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 239/96
C 07 D 239/94
C 07 D 401/12
C 07 D 239/78
C 07 D 253/08
C 07 D 487/04
C 07 D 471/04
C 07 D 285/16
C 07 D 265/26
C 07 D 239/54
C 07 D 403/04
A 61 K 31/517
A 61 K 31/53
A 61 K 31/519
A 61 K 31/549
A 61 K 31/536
A 61 K 31/505
A 61 P 43/00
A 61 P 29/00
A 61 P 19/02
A 61 P 1/04
A 61 P 37/08
A 61 P 17/00
A 61 P 11/06
A 61 P 17/06
A 61 P 3/10
A 61 P 9/00
A 61 P 9/10
A 61 P 35/00
A 61 P 35/04
A 61 P 37/06

(21) Регистров № 107555

(22) Заявено на 14.02.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 2000-248728 (32) 18.08.2000 (33) JP
2001-147451 17.05.2001 JP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ALINOMOTO CO.
INC., TOKYO (JP)

(72) Изобретател(и):

Shingo Makino
Tatsuya Okuzumi
Toshihiko Yoshimura
Yuko Satake
Nobuyasu Suzuki
Hiroyuki Izawa
Kazuyuki Sagi
Akira Chiba
Eiji Nakanishi
Masahiro Murata
Takashi Tsuji
Kanagawa (JP)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/JP01/07039, 15.08.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

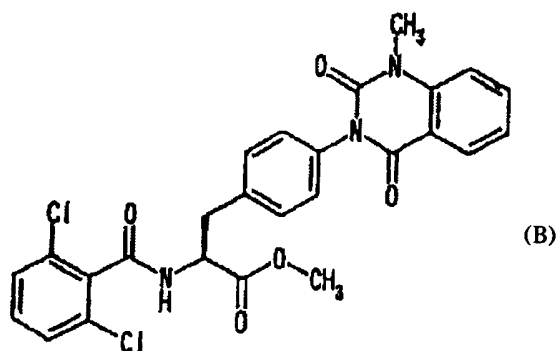
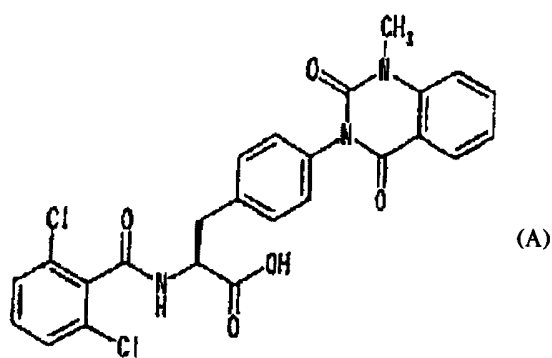
WO02/16329, 28.02.2002

(54) НОВИ ФЕНИЛАЛАНИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Изобретението се отнася до фенилаланинови производни с формули

BG 107555 A

107555



и до техни аналози, които имат антагонистична активност спрямо $\alpha 4$ интегрин. Съединенията се използват като терапевтични средства за различни заболявания, засягащи $\alpha 4$ интегрин.

21 претенции

НОВИ ФЕНИЛАЛАНИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови фенилаланинови производни и до използването на фенилаланиновите производни като медикаменти. Изобретението се отнася също до съединения, които могат да бъдат използвани като лекарствени средства или като профилактични средства за възпалителни заболявания, при които, зависещ от $\alpha 4$ интегрин, процес на адхезия участва в патологията.

Предшестващо състояние на техниката

Докладвано е, че $\alpha 4$ интегрини участват в ревматоидни артрити, възпалителни заболявания на червата, системна туберкулозна ериматоза, мултиплетна склероза, синдрома на Sjogren, астма, псориазис, алергия, диабет, сърдечно -съдови заболявания, артериална склероза, рестеноза, туморна пролиферация, туморни метастази, и отхвърляне при трансплантация. Съединенията, съгласно изобретението, които притежават антагонистичен ефект върху $\alpha 4$ интегрини, са полезни като терапевтични средства или като профилактични средства за изброените по-горе заболявания.

При възпалителните реакции, обикновено се разбира, че когато микроорганизъм нападне тъкан или когато тъканта е увредена, левкоцитите играят значителна роля за изключване на микроорганизма или за възстановяване на

увредената тъкан. Също разпространено е разбирането, че в такива случаи, левкоцитите обикновено циркулиращи в кръвта трябва да преминат през стената на кръвоносния съд и да бъдат пресно доставени към увредената тъкан. Изяснено е, че инфилтрацията на левкоцитите от кръвоносния съд в тъканта се осъществява чрез интегриновите молекули, които са група на хетеродимерни протеини, които се експресират върху левкоцитите. Интегриновите молекули са класифицирани в поне 8 подсемеяства / β 1 до β 8 подфамилии/, в зависимост от техните β вериги. Известни типични подфамилии са β 1 и β 3 подфамилии, включени в адхезията на клетъчните инградиенти към извънклетъчната матрица, такива като колаген и фибронектин; β 2 подфамилия, включена в адхезията на клетка-към-клетка в имунната система; и β 7 подфамилия, която главно участва в инфилтрацията на левкоцитите в мускулната тъкан / Shimizu et al., Adv. Immun. 72: 325-380, 1999/. Колкото до описаните по-горе α 4 интегрини, два вида техни молекули са известни. Те са VLA-4 / много късен антиген-4/ молекула, принадлежаща към β 1 подфамилията и включваща α 4 β 1 верига и LPAМ-1 /лимфоцит Peyer's patch HEV адхезия молекула-1/, молекула принадлежаща към β 7 подфамилията и включваща α 4 β 7 верига. Обикновено повечето левкоцити, циркулиращи в кръвта, притежават само нисък

адхезионен афинитет към съдовите-ендотелни клетки и те не могат да се придвижат извън кръвоносния съд. Обаче, левкоцитите съдържащи Т клетки и В клетки са способни да се движат извън кръвоносния съд чрез така наречения лимфицит хоминг феномен, при което те се придвижват от кръвта в лимфоидната тъкан през стената на кръвоносния съд и след това те се връщат в кръвта през лимфния съд при физиологични условия. Известно, че LPAМ-1 молекулите участват в лимфоцитния хоминг в лимфоидната тъкан на чревния тракт, като Peyer's patch /Butcher et al., Adv. Immunol. 72: 209-25, 1999 /. От друга страна, когато се появи възпаление, съдовите-ендотелни клетки се активират чрез цитокин и хемокин, освободени от възпалената тъкан, причинява се експресията на група клетъчни повърхностни антигени / адхезионни молекули/, участващи в адхезията на левкоцитите към съдовите-ендотелни клетки, и множество левкоцити инфилтрират от кръвоносния съд към възпалената тъкан чрез адхезионните молекули.

Тъй като клетъчните повърхностни антигени върху съдовите-ендотелни клетки участват в адхезията на левкоцитите, те са известни като Е-селектин / адхезионна молекула, участваща главно в адхезията на неутрофили /, ICAM -1 и VCAM-1 участват главно в адхезията на лимфоцитите, и MAdCAM-1 главно участва в адхезията на лимфоцитите в лимфоидната тъкан на чревния тракт, като Peyer's patch / Shimizu et al., Adv. Immun. 72: 325-380, 1999/.

Докладвано е , че в тези адхезионни молекули , VCAM-1 действа като лиганд както за VLA-4 така и за LPAM-1 и че MAdCAM-1 действа като лиганд на LPAM-1. Фибронектинът, който е вид на извънклетъчна матрица, също е известен като лиганд на VLA-4 и на LPAM-1 / Shimizu et al., Adv. Immun. 72: 325-380, 1999/. β 1 интегриновата подфамилия, към която VLA-4 принадлежи, включва поне 6 интегрини /VLA-1 VLA-6/, използващи извънклетъчни матрици, такива като фибронектин, колаген и ламинин като лиганди. Много интегрини, използващи извънклетъчни матрици като лиганди, такива като VLA-5, β 3 подфамилия и β 5 подфамилия, разпознават последователността на аргинин-глицин-аспарагиновата киселина /RGD/ във фибронектин, витронектин, тенасцин и остеопонтин. От друга страна, при взаимодействието на VLA-4 и фибронектин, RGD последователността не участва наистина, но CS-1 пептидният фрагмент, включващ левцин-аспарагинова киселина-валин /LDV/, като сърцевинна последователност, участва /Pulido et al., J. Biol. Chem. 266: 10241-10245, 1991/. Clements et al. намират последователност, подобна на LVD в аминокиселинните последователности на VCAM-1 и MAdCAM-1. Беше изяснено, че вариант, получен чрез частично модифициране на CS-1-подобната последователност на VCAM-1 и MAdCAM-1 молекулите, не може да взаимодейства с VLA-4 или LPAM-1. / Clements et al., J. Cell

Sci. 107: 2127-2135, 1994; Vonderheide et al., J. Cell biol. 125: 1395-1406, 1994; and Kiger et al., Int. Immunol. 9: 219-226, 1997/. Така, установено бе, че CS-1 -подобната последователност е от значение за взаимодействието на VLA-4/LPAM-1 и VCAM-1/MAdCAM-1.

Докладвано е също, че CS-1 -подобната последователност е антагонистична на взаимодействието на VLA-4 или LPAM-1 с VCAM-1, MAdCAM-1 или CS-1 пептида / Vanderslice et al., J. Immunol. 158: 1720-1718, 1997/. Описаните по-горе факти показват, че всичките взаимодействия на $\alpha 4$ интегрин и VCAM-1, MAdCAM-1 или фибронектин могат да бъдат блокирани чрез използване на подходящ $\alpha 4$ интегринов антагонист / терминът " $\alpha 4$ интегринов антагонист" в описанието означава вещество, антагонистично на $\alpha 4 \beta 1$ и/или на $\alpha 4 \beta 7$ интегрин/.

Известно е също, че експресията на VCAM-1 в съдовите-ендотелни клетки се причинява от възпалителни фактори, такива като LPS, TNF- α или IL-1 и, че когато се появи възпалението, инфилтрацията на левкоцитите от кръвоносния съд към тъканта се осъществява чрез VLA-4/VCAM-1 адхезионен механизъм /Elices, Cell 60: 577-584, 1990, Osborn et al., Cell 59: 1203-1211, 1989 Issekutz et al., J. Exp. Med. 183: 2175-2184, 1996/. Тъй като VLA-4 се експресира върху повърхностите на активираните лимфоцити, моноцити, еозинофили, мастни клетки и неутрофили, адхезионният механизъм на VLA-4/VCAM-1 играе значителна роля за инфилтрацията на тези клетки

във възпалената тъкан. Докладвано е , че VLA-4 се експресира върху различни саркомни клетки, такива като меланомни клетки, и също е изяснено, че адхезионният механизъм на VLA-4/VCAM-1 участва в метастазите на тези тумори. Посредством изучаване експресията на VCAM-1 в различни патологични тъкани, е станало очевидно, че адхезионният механизъм на VLA-4/VCAM-1 участва в различни патологични стадии. По-точно, докладвано е, че в допълнение на активираните съдови-ендотелни клетки, експресията на VCAM-1 се повишава във възпалената тъкан на пациенти с автоимунни заболявания, такива като равматоидна синовиална мембрана /van Dinther -Janssen, J. Immunol. 147: 4207-4210, 1991 и Morales-Ducret et al., J. Immunol. 149: 1424-1431, 1992/, в белите дробове и в епителиума на дихателния тракт при астма /ten Hacken et al., Clin. Exp. Allergy 12: 1518-1525, 1998/ и алергични заболявания /Randolph et al., J. Clin. Invest. 104: 1021-1029, 1999/, системна туберкулозна ериматоза /Takeuchi et al., J. Clin. Invest. 92: 3008-3016, 1993/, синдрома на Sjogren /Edwards et al., Ann. Rheum. Dis. 52: 806-811, 1993/, мултиплетна склероза /Steffen et al., Am. J. Pathol., 145: 189-201, 1994/ и псориазис /Groves et al., J. Am. Acad. Dermatol. 29: 67-72, 1993/, атеросклеротични плаки /O' Brien et al., J. Clin. Invest. 92: 945-951, 1993/ , чревна тъкан на пациенти с възпалителни чревни заболявания, такива като болестта на Crohn и улцеративни колити /Koizumi et al., Gastroenterol. 103: 840-

847, 1992 and Nakamura et al., Lab. Invest. 69: 77-85, 1993/, възпалена тъкан на Langerhans island на пациенти с диабет / Martin et al., J. Autoimmun. 9: 637-643, 1996/ и импланти по време на отхвърляне при трансплантация на сърце или бъбреци/ Herskowitz et al., Am. J. Pathol. 145: 1082-1094, 1994 and Hill et al., Kidney Int. 47: 1383-1391, 1995/. Механизмът на адхезия на VLA-4/VCAM-1 участва при тези различни заболявания.

Има редица доклади, илюстриращи , че in vivo приложението на VLA-4 или VCAM-1 антитяло е ефективно за подобряване състоянието на животински модели с такива възпалителни заболявания. Конкретно, Yednock et al. and Baron et al. докладват, че in vivo приложението на антитяло срещу $\alpha 4$ интегрини е ефективно при контролиране скоростта на повторение или при контролиране енцефаломиеелити при експериментални автоимунни енцефаломиеелитни модели, например модели на мултиплетна склероза /Yednock et al., Nature 356: 63-66, 1992 and Baron et al., J. Exp. Med. 177: 57-68, 1993/. Zeidler et al. докладват, че in vivo приложението на антитяло срещу $\alpha 4$ интегрини е ефективно при контролиране скоростта на повторение на пристъпите от колагенни артрити при мишки /ревматоидни модели/ /Zeidler et al., Autoimmunity 21: 245-252, 1995/ . Терапевтичният ефект на антитяло срещу $\alpha 4$ интегрини при астматични модели е докладван от Abraham et al. and Sagara et al. / Abraham et al., J. Clin. Invest. 93: 776-787, 1994

and Sagara et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112: 287-294, 1997/. Ефектът на антитяло срещу α 4 интегрин при възпалителни чревни заболявания е докладван от Podolsky et al. / Podolsky et al., *J.Clin. Invest.* 92: 372-380, 1993/. Ефектът на антитяло срещу α 4-интегрин и срещу VCAM антитяло при инсулин-зависим диабетни модели са докладвани от Baron et al. / Baron et al., *J.Clin. Invest.* 93: 1700-1708, 1994/. Доказано е с бабуинови модели, че рестенозата на кръвоносен съд след ангиопластика, осъществена поради артериосклероза, може да бъде инхибирана чрез приложение на α 4-интегрин антитяло /Lumsden et al., *J. Vasc. Surg.* 26: 87-93, 1997/. Докладвано е също, че α 4-интегрин или VCAM антитяло е ефективно при инхибиране отхвърлянето на имплант или при инхибиране на метастазите при рак /Isole et al., *J. Immunol.* 153: 5810-5818, 1994 and Okahara et al., *Cancer Res.*, 54: 3233-3236, 1994/. Както е описано по-горе, за разлика от VCAM-1, MAdCAM-1, който е лиганд на LPAM-1, съществено се експресира върху високи ендотелни венули /HEV/ в чревната мукоза, мезентеричните лимфни възли, Peyer's patch и в далака и участва в хоминга на мукозните лимфоцити. Известно е също, че LPAM-1/MAdCAM-1 адхезионният механизъм има не само физиологична роля в хоминга на лимфоцитите, но също участва в някои патологични процеси. Briskin et al. докладва повишаване експресията на MAdCAM-1 във

възпалените области на чревния тракт на пациенти с възпалителни чревни заболявания като болестта на Crohn и улцерозни колити /Briskin et al., Am. J. Pathol. 151: 97-110, 1997/. Hanninen et al. докладват, че индукция на експресията се наблюдава във възпалените тъкани на Langerhans island на NOD мишка, която е модел на инсулино-зависим диабет / Hanninen et al., J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998/. Фактът, че LPAM-1/MAdCAM-1 адхезионният механизъм участва в развитието на болестта е очевиден от това, че състоянието на миши модели с възпалителни чревни заболявания /Picarella et al., J. Immunol. 158: 2099-2106, 1997/ и на описаните по-горе NOD миши модели се подобрява чрез in vivo приложение на антитяло на MAdCAM или антитяло на β 7 интегрин / Hanninen et al., J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998 and Yang et al., Diabetes 46: 1542-1547, 1997/.

Описаните по-горе факти сочат възможността блокирането на VLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1 или LPAM-1/MAdCAM-1 адхезионния механизъм чрез подходящ антагонист, да се използва ефективно при лечението на хроничните възпалителни заболявания, описани по-горе. Използването на антитяло срещу VLA-4 като VLA-4 антагонист е описано в WO 93/13798, WO 93/15764, WO 94/16094, WO 95/19790. Пептидни съединения като VLA-4 антагонисти са описани в WO 94/15958, WO 95/15973, WO 96/00581 , WO 96/06108. Производни на аминокиселини, които могат да се

използват като VLA-4 антагонисти са описани в WO 99/10312, WO 99/10313, WO 99/36393, WO 99/37618, WO 99/43642. Обаче, нито едно от тях не се използва практически за терапевтично лечение понастоящем, поради липсата на орална бионаличност и имуногенни свойства по време на използването им за дълъг период от време.

Същност на изобретението

Задача на изобретението е да осигури нови съединения, които притежават α 4 интегрин антагонистичен ефект.

Друга задача на изобретението е да осигури съединения, притежаващи α 4 интегрин антагонистичен ефект, които могат да бъдат прилагани орално.

Понататъшна задача на изобретението е да осигури α 4 интегрин антагонисти.

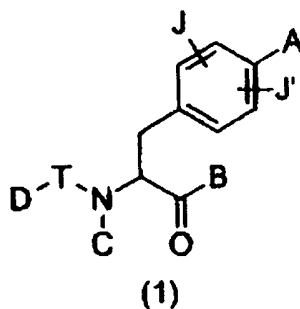
Понататъшна задача на изобретението е да осигури фармацевтичен състав, съдържащ такива нови съединения.

Допълнителна задача на изобретението е да осигури лечебни средства или профилактични средства за заболявания, при които α 4 интегрин-зависещият адхезионен процес участва в патологията, такива като възпалителни заболявания, ревматоидни артрити, възпалителни чревни заболявания, системна туберкулозна ериматоза, мултиплетна склероза, синдрома на Sjogren, астма, псориазис, алергия, диабет,

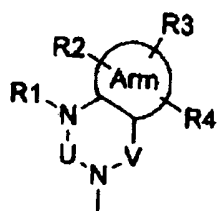
сърдечно съдови заболявания, артериална склероза, рестеноза, туморна пролиферация, туморни метастази и отхвърляне при трансплантация.

С цел да се разрешат поставените по-горе задачи са синтезирани различни фенилаланинови производни и са изпитани техните α 4 интегрин антагонистични активности и се установи, че някои специфични нови фенилаланинови производни притежават отлична α 4 интегрин антагонистична активност. Изобретението е създадено на базата на тези експерименти.

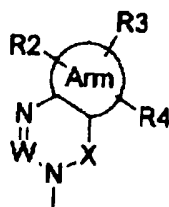
По-точно, изобретението се отнася до фенилаланинови производни със следната обща формула /1/:



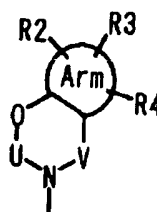
където А означава една от следните общи формули /2/, /3/, /3-1/ или /3-2/:



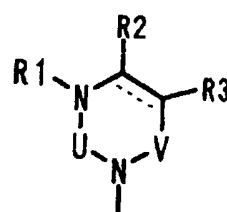
(2)



(3)



(3-1)



(3-2)

където Arm означава циклична алкилна група или ароматен пръстен, съдържащ 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатома, избрани от групата, състояща се от кислородни, серни и азотни атоми,

непрекъснатата линия и прекъснатата линия във формулата /3-2/ означава единична или двойна връзка,

U, V и X означават C/=O/, S/=O₂/, C/-R⁵//-R⁶/, C/=C/R⁵//R⁶//, C/=S/, S/=O/, P/=O//-OH/ или P/-H//=O/, W означава C/-R⁷/ или азотен атом,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, заместена нисша алкилна група, нисша алкенилна група, заместена нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, заместена нисша алкинилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си,

арилна група, хетероарилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкилна група, заместена с арилна група/и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/, нисша алкокси група, нисша алкилтио група, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с арилна група /и/, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с хетероарилна група/и/, циклоалкилокси група, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, арилокси група, хетероарилокси група, нисша хидроксиалкилна група, нисша хидроксиалкенилна група, нисша хидроксиалкокси група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкокси група, нисша халогеналкилтио група, нисша халогеналкенилна група, нитро група, циано група, заместена или незаместена амино група, карбоксилна група, нисша алкилоксикарбонилна група, заместена или незаместена карбамоилна група, нисша алканоилна група, ароилна група, нисша алкилсулфонилна група, заместена или незаместена сулфамойлна група или амониева група, R^5 и R^6 могат да бъдат свързани заедно до образуването на пръстен, който може да съдържа един или два кислородни, азотни или серни атома,

В означава хидроксилна група, нисша алкокси група или хидроксиамино група,

С означава водороден атом, нисша алкилна група, нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкилна група, заместена с арилна група/и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/,

Д означава нисша алкилна група, нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в нейния цикъл, арилна група, хетероарилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкилна група, заместена с арилна група/и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/, нисша алкокси група, нисша алкокси група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкокси група, заместена с арилна група/и/, нисша алкокси група, заместена с хетероарилна група /и/, циклоалкилокси група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в нейния цикъл, арилокси група, хетероарилокси група, нисша хидроксиалкилна група, нисша хидроксиалкенилна група, нисша хидроксиалкокси група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкокси група, , нисша халогеналкенилна група, нитро група, циано група, заместена или незаместена amino група,

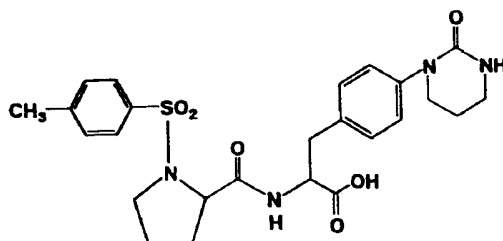
карбоксилна група, нисша алкилоксикарбонилна група, заместена или незаместена карбамоилна група, нисша алканоилна група, ароилна група, нисша алкилтио група, нисша алкилсулфонилна група или заместена или незаместена сулфамойлна група ,

С и D могат да бъдат свързани заедно до образуването на пръстен, който може да съдържа един или два кислородни, азотни или серни атоми,

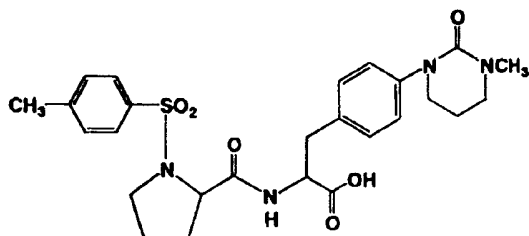
T означава междуатомна връзка, $C=O$ /, $C=S$ /, $S=O$ /, $S=O_2$ /, $N/H-C=O$ / или $N/H=C=S$ /,

J и J' могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, нисша алкилна група, нисша алкилокси група или нитро група, и техните фармацевтично приемливи соли,

при условие, че фенилаланиновите производни с общата формула /1/ наистина не включват съединения, които имат следните формули /A-1/ или /A-2/, когато A означава група с формулата /3-2/:



(A-1)



(A-2)

Настоящото изобретение осигурява α 4 интегрин антагонист, съдържащ описаното по-горе фенилаланиново производно или негова фармацевтично приемлива сол, като активен инградиент.

Изобретението също осигурява фармацевтичен състав, съдържащ описаното по-горе фенилаланиново производно или негова фармацевтично приемлива сол.

Понататък изобретението осигурява терапевтично средство или профилактично средство, съдържащо фенилаланиново производно или негова фармацевтично приемлива сол, като активен инградиент, за заболявания, при които α 4 интегрин-зависещ дхезионен процес участва в патологията, такива като възпалителни заболявания, ревматоидни артрити, възпалителни чревни заболявания, системна туберкулозна ериматоза, мултиплетна склероза, синдрома на Sjogren , астма, псориазис, алергия, диабет, сърдечно -съдови

заболявания, артериална склероза, рестеноза, туморна пролиферация, туморна метастаза и отхвърляне при трансплантация.

Най-добрият начин за осъществяване на изобретението

Терминът “нисш”, например, в нисша алкилна група, в настоящето описание, означава ,че групата има 1 до 6 въглеродни атома, и за предпочитане от 1 до 4 въглеродни атома. Алкилни групи, алкенилни групи и алкинилни групи в алкилни групи, алкенилни групи, алкинилни групи, алкоксилни групи, алкилтио групи, алканоилни групи, алкиламино групи и други подобни, могат да бъдат или линейни или разклонени.Примери за такива групи са метилна група, етилна група, пропилна група, изопропилна група, бутилна група, вторична бутилна група, третична бутилна група, пентилна група и хексилна група. За предпочитане е, алкенилната група да има от 2 до 6 въглеродни атома и по-специално, групата да има 2 до 4 въглеродни атома. Циклоалкилните групи означават заместени или незаместени циклоалкилни групи, такива като циклопропилна група, циклобутилна група, циклопентилна група, циклохексилна група, норборнилна група, адамантилна група и циклохексилна група. За предпочитане е, тези групи да имат 3 до 8 въглеродни атома, по-специално циклоалкилните групи да имат 3 до 5 въглеродни атома. Алкоксилните групи включват метоксилна група, етоксилна група, пропилокси група, изопропилокси група, и т.н.За предпочитане е,

алкоксилните групи да имат 1 до 6 въглеродни атома и по-специално тези групи да имат 1 до 4 въглеродни атома. Хетеро атомите включват азот, кислород, сяра и т.н. Халогенните атоми са флуор, хлор, бром и йод. Халогеналкилните групи включват хлорометилна група, трихлорометилна група, трифлуорометилна група, трифлуороетилна група, пентафлуороетилна група и т.н. Халогеналкоксилните групи включват трихлорометоксилна група, трифлуорометоксилна група и т.н. Хидроксиалкилните групи включват хидроксиметилна група, хидроксиетилна група и т.н. Циклоалкилните групи, които могат да съдържат хетеро атом/и/ в цикъла си, могат да бъдат заместени или незаместени. Примерите за тях включват циклопентилова група, пиролидинилова група, тетраhydroфуранилова група и урацилова група, които са 4- до 8- членни циклични групи, за предпочитане 5- до 7- членни циклични групи.

В това описание арилните групи са както заместени, така и незаместени арилни групи, такива като фенилна група, 1-нафтилна група и 2-нафтилна група. Те са за предпочитане фенилна група и заместена фенилна група, и като заместители са особено предпочитани халогенните атоми, алкоксилните групи, алкилните групи, хидроксилните групи, халогеналкилните групи и халогеналкоксилните групи. Хетероарилните групи могат да бъдат както незаместени така и заместени хетероарилни групи, такива като пиридилна група,

пиразилна група, пиримидинилна група, пиразолилна група, пиролилна група, триазинилна група, фурилна група, тиенилна група, изоксазолилна група, изотиазолилна група, индолилна група, хинолилна група, изохинолилна група и бензимидазолилна група. Предпочитаните хетероарилни групи са пиридилна група, пиразилна група, пиримидинилна група, фурилна група, тиенилна група и заместена пиридилна, фурилна и тиенилна групи. Особено предпочитани заместители са халогенните атоми, алкоксилните групи, алкилните групи, хидроксилните групи, халогеналкилните групи и халогеналкоксилните групи. Нисшите алкилне групи, заместени с арилна група/и/ включват, например, заместени или незаместени бензилни групи и заместени или незаместени фенилетилни групи. Особено предпочитани заместители са халогенните атоми, алкоксилните групи, алкилните групи, хидроксилните групи, халогеналкилните групи и халогеналкоксилните групи. Нисшите алкилни групи, заместени с хетероарилна група/и/ включват, например, пиридилметилна група, и особено предпочитани заместители са халогенните атоми, алкоксилните групи, алкилните групи, хидроксилните групи, халогеналкилните групи и халогеналкоксилните групи. Алканоилните групи включват, например формилни групи, ацетилни групи, пропаноилна група, бутаноилна група и пивалоилна група. Ароилните групи включват, например, заместена или незаместена бензилна група и

пиридилкарбонилна група, и особено предпочитаните заместители са халогенните атоми, алкоксилните групи, алкилните групи, хидроксилните групи, халогеналкилните групи и халогеналкоксилните групи. Халогеналканоилните групи включват, например, трихлороацетилна група и трифлуороацетилна група. Алкилсулфонилните групи включват, например, метансулфонилна група, етансулфонилна група и т.н. Арилсулфонилните групи включват, например, бензенсулфонилна група и паратолуенсулфонилна група. Хетероарилсулфонилните групи включват, например, пиридилсулфонилна група. Халогеналкилсулфонилните групи включват, например, трифлуорометансулфонилна група. Алкоксикарбонилните групи включват, например, метоксикарбонилна група, етокси карбонилна група и трет.-бутокси карбонилна група. Арил-заместените алкоксикарбонилни групи включват, например, бензилоксикарбонилна група и 9-флуоренил метокси карбонилна група. Заместените карбамоилни групи включват, например, метилкарбамоилна група, фенилкарбамоилна група и заместена фенилкарбамоилна група, и особено предпочитаните ѝ заместители са халогенни атоми, алкокси групи, алкилни групи, хидроксилна група, халогеналкилни групи и халогеноалкоксилни групи. Заместените тиокарбамоилни групи включват, например, метилтиокарбамоилна група, фенилтиокарбамоилна група и заместени фенилтио карбамоилни групи и особено

предпочитаните им заместители са халогенни атоми, алкокси групи, алкилни групи, хидроксилна група, халогеналкилни групи и халогеноалкоксилни групи. Заместените amino групи в това описание, означават моно-замесетни или ди-заместени amino групи , и заместителите им включват нисши алкилни групи, нисши алкилни групи, заместени с арилна група, нисши алкилни групи, заместени с хетероарилна група, нисши алканоилни групи, ароилни групи, нисши халогеналканоилни групи, нисши алкилсулфонилни групи, арилсулфонилни групи, хетероарилсулфонилни групи, халогеноалкилсулфонилни групи, нисши алкилокси карбонилни групи, арил-заместени нисши алкилокси карбонилни групи, заместени или незаместени карбамоилни групи и заместени или незаместени тиокарбамоилни групи. Амониите групи включват такива като триалкиламониите групи.

Тъй като фенилаланиновите производни с обща формула /1/, съгласно изобретението, включват асиметрични въглеродни атоми, може да се счита, че фенилаланиновите производни с общата формула /1/, съгласно изобретението, са оптически изомери и съединението, посочено , съгласно изобретението, включва споменатите оптически изомери. Обаче, L-формата е предпочитана.

Относно съединението, в което съществува диастереомер, диастереомерът и диастереомерната смес

са включени в споменатите фенилаланинови производни. Тъй като фенилаланиновите производни с общата формула /1/, съгласно изобретението, включват подвижен водород атом, може да се счита, че фенилаланиновите производни с общата формула /1/, съгласно изобретението, включват множество тавтомерни форми и съединнието, посочено в изобретението, включва споменатите тавтомерни форми. Понататък, карбоксилните групи на съединението, съгласно изобретението, могат да бъдат заместени с подходящи заместители, които се превръщат в карбоксилна група *in vivo*. Пример за такива заместители е нисша алкоксикарбонилна група.

В посочената по-горе обща формула /1/, за предпочитане е групите, обозначени като А, да бъдат двете групи с общи формули /2/ и /3/, Arm в общите формули /2/ и /3/ за предпочитане е да означава ароматен пръстен и по-специално бензенов пръстен и заместен бензенов пръстен. R^1 в общата формула /2/ за предпочитане означава водороден атом, нисша алкилна група и заместена нисша алкилна група. Нейните заместители за предпочитане са фенилна група, циано група и карбоксилна група. За предпочитане е R^2 до R^4 в общите формули /2/ и /3/, да означават водороден атом, халоген, хидроксилна група, нисша алкилна група, нисша алкокси група, халоген нисша алкилна група, заместена или незаместена аминоксидна група и амониева група.

Групата обозначена с В, за предпочитане означава хидроксилна група. Нисша алкокси група също е предпочитана.

Групата, обозначена с С за предпочитане е нисша алкилна група или водороден атом като водородният атом е особено предпочитан.

Като групи, обозначени с D, циклоалкилните групи, които могат да съдържат хетеро атом /и/ в пръстена си, арилните групи и хетероарилните групи са предпочитани. Циклоалкилните групи, които могат да съдържат хетеро атом/и/ в пръстена си, арилните групи и хетероарилните групи са или незаместени или заместени, и заместителите са като тези, изброени по-горе във връзка с R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 . Сред тях, особено предпочитани от групите, обозначени с D, са заместени или незаместени циклохексилна група или фенилна група. Техните заместители са за предпочитане от 1 до 3, по-специално 1 или 2, нисши алкилни групи или нисши алкоксилни групи или халогенни атоми.

Групата, обозначена с J и J', за предпочитане означава водороден атом.

Групата, обозначена с Т, е за предпочитане $C=O$.

За предпочитане е, U, V и X да бъдат $C=O$ и $C=S$ като $C=O$ е особено предпочитана. W за предпочитане означава $C-R^7$ и $-R^7$ е за предпочитане нисша алкилна група, нисша алкоксилна група и нисша алкилтио група.

В общата формула /1/, съгласно изобретението, за предпочитане е А да означава една от групите, обозначени като групи с общите формули /2/ или /3/ и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки да означава посочените по-долу групи:

Водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, заместена нисша алкилна група, нисша алкенилна група, , заместена нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, , заместена нисша алкинилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа в пръстена си хетеро атом/и/, арилна група, хетероарилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с арилна група /и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша алкоксилна група и нисша алкилтио група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група и нисша алкилтио група, заместена с арилна група /и/, нисша алкоксилна група и нисша алкилтио група, заместена с хетероарилна група /и/, циклоалкоксилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, арилокси група, хетероарилокси група, нисша хидроксиалкилна група, нисша хидроксиалкенилна група, нисша хидроксиалкоксилна

група, нисша халогеналкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нисша халогеналкенилна група, нитро група, циано група, заместена или незаместена amino група, карбоксилна група, нисша алкоксикарбонилна група, заместена или незаместена карбамоилна група, нисша алканоилна група, ароилна група, нисша алкилсулфонилна група или заместена или незаместена сулфамойлна група, R^5 и R^6 могат да бъдат свързани заедна до образуването на пръстен, който може да съдържа един или два кислородни, азотни или серни атоми.

За предпочитане е, в общата формула /1/, съгласно изобретението, В да означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група.

С да означава водороден атом или нисша алкилна група.

J и J' да означават водороден атом и

в общите формули /2/ и /3/, V и X да означават която и да е група от : $C=O$ /, $S=O_2$ /, или $C/R^5/-/R^6$ /.

U да означава която и да е група от : $C=O$ /, $S=O_2$ /, $C/R^5/-/R^6$ /, $C=C/R^5//R^6//$ /, $C=S$ /, $S=O$ /, $P=O//OH$ / или $P/H//O$ /.

Понататък, за предпочитане е, в общата формула /1/, В да означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група,

С да означава водороден атом или нисша алкилна група

J и J' да означават водороден атом, и в общите формули /2/ и /3/, Arm да означава бензенов пръстен или ароматен пръстен, съдържащ 1,2,3 или 4 хетеро атома, избрани от

групата, състояща се от кислородни, азотни и серни атоми.

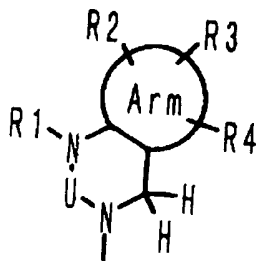
Понататък, за предпочитане е, в общата формула /1/, В да означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група, С да означава водороден атом или нисша алкилна група J и J' да означават водороден атом, и в общите формули /2/ и /3/, Arm да означава бензенов пръстен или ароматен пръстен, съдържащ 1,2,3 или 4 хетеро атома, избрани от групата, състояща се от кислородни, азотни и серни атоми,

V и X да означават която и да е група от : $C=O/$, $S=O/_{2}$, или $C/R^5/-/R^6/$.

U да означава която и да е група от : $C=O/$, $S=O/_{2}$, $C/R^5/-/R^6/$, $C=C/R^5//R^6//$, $C=S/$, $S=O/$, $P=O//OH/$ или $P/H//O/$.

Също така е за предпочитане, в общата формула /1/, С да означава водороден атом и Т да означава $C=O/$.

По-специално, за предпочитане е, в общата формула /1/, А да означава група със следната формула /3-3/:

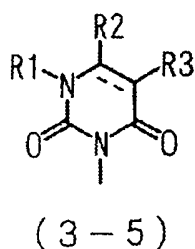
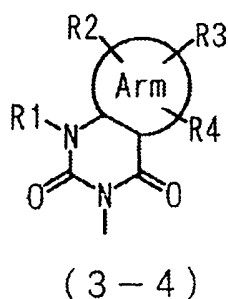


(3-3)

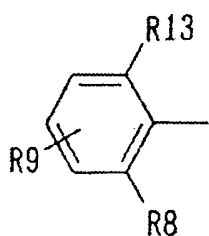
където Arm, U и R¹ до R⁴ да имат значенията, описани по-горе.

В общата формула /3-3/, Arm за предпочитане означава ароматен пръстен, и по-специално бензенов пръстен или заместен бензенов пръстен. R¹ в общата формула /3-3/ за предпочитане означава водороден атом, нисша алкилна група или нисша алкилна група, заместена с фенилна група, циано група или карбоксилна група. R¹ до R⁴ в общата формула /3-3/ за предпочитане означават водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, нисша алкоксилна група, циано група, нитро група, незаместена amino група или amino група, заместена с нисша алкилна група /и/.

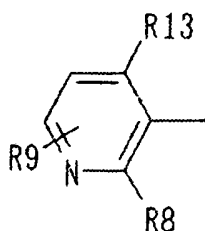
В общата формула /1/, A означава за предпочитане група със следните формула /3-4/ или /3-5/:



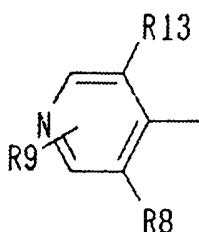
където R^m и R^1 до R^4 имат значенията, описани по-горе и съставната линия от непрекъсната и прекъсната линия във формулата /3-5/ означава единична или двойна връзка. В общата формула /1/, D за предпочитане означава група със следните формули /4-1/, /4-2/, /4-3/ или /4-4/:



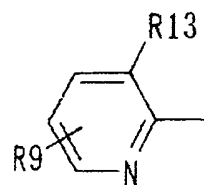
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

където R^{13} означава халогенен атом или метилна група, R^8 означава халогенен атом, метилна група, трифлуорометилна група, метокси група или водороден атом, R^9 означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша

алкилна група/и/, триалкиламониева група, метансулфонил amino група и тетразолилна група.

От посочените по-горе формули, предпочитана е формулата /4-1/. По-специално, за предпочитане във формулата /4-1/ R^{13} и R^8 да означават хлорен атом, и R^9 да означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/ или триалкиламониева група.

За предпочитане е също, в общата формула /1/, A да означава група с формулата /3-4/, Arm да е бензенев пръстен, пиридинов пръстен, пиразолов пръстен или циклохексанов пръстен, R^1 да е нисша алкилна група, R^2 , R^3 и R^4 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки да означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано

група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/, триалкиламониева група.

Понататък за предпочитане е в общата формула /1/, А да означава група с формулата /3-4/ или /3-5/, D да означава група с формулата /4-1/, /4-2/, /4-3/ или /4-4/, В да бъде хидроксилна група или нисша алкоксилна група, С да бъде водороден атом, всеки от J и J' да е водороден атом и Т да означава C=O/.

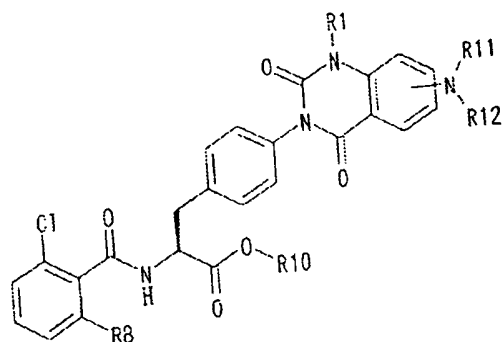
Съгласно изобретението, за предпочитане е в общата формула /1/, А да означава група с формулата /3-4/, където Arm означава бензенев пръстен, пиридинов пръстен, пиразолов пръстен или циклохексанов пръстен, R¹ да е нисша алкилна група, R², R³ R⁴ могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки да означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/, триалкиламониева група, D да означава група с формулата /4-1/, където R¹³ и R⁸ означават хлорен атом, и R⁹ означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна

група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/ или триалкиламониева група, В означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група, С е водороден атом, всеки от J и J' е водороден атом и Т означава C=O/.

Съгласно изобретението, за предпочитане е в общата формула /1/, А да означава група с формулата /3-3/, където U означава C=O/ или C=S/, R¹ да е нисша алкилна група, R², R³ R⁴ могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки да означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/, триалкиламониева група, С означава водороден атом, D да означава група с формулата /4-1/, /4-2/, /4-3/ или /4-4/ и Т означава C=O/.

Понататък, съгласно изобретението, за предпочитане е А да означава група с формулата /3-3/, където U означава C/=O/ или C/=S/, R¹ да е метилна или етилна група, R², R³ R⁴ могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки да означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/, триалкиламониева група, В означава хидроксилна група или нисша алкилна група, С означава водороден атом, D да означава група с формулата /4-1/, където R¹³ и R⁸ да означават хлорен атом, и R⁹ да означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкоксилна група, нисша халогеналкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/ или триалкиламониева група, Т означава C/=O/ и всеки от J и J' е водороден атом .

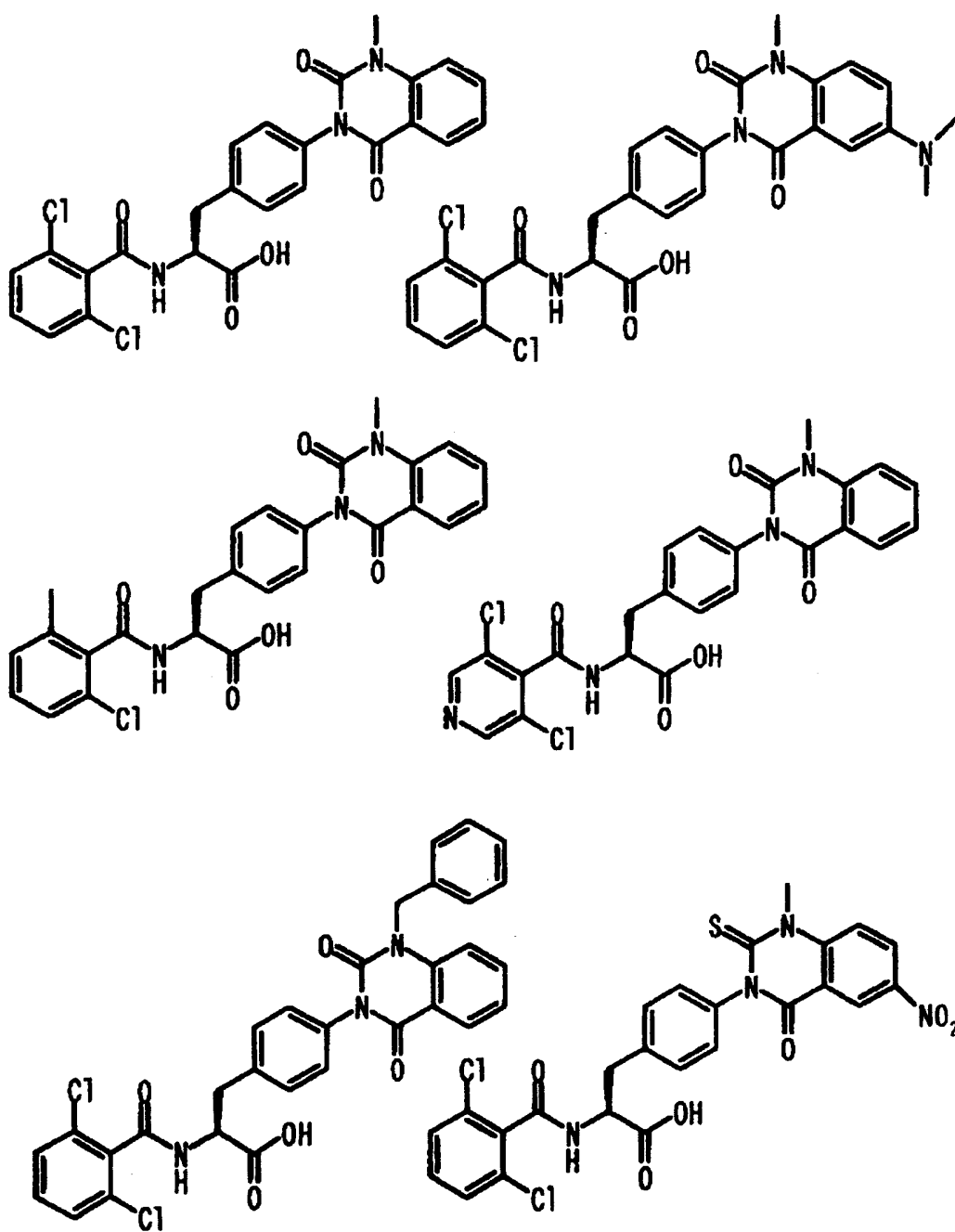
Съгласно изобретението, фенилаланиновите производни със следната обща формула и техните фармацевтично приемливи соли са предпочитани :

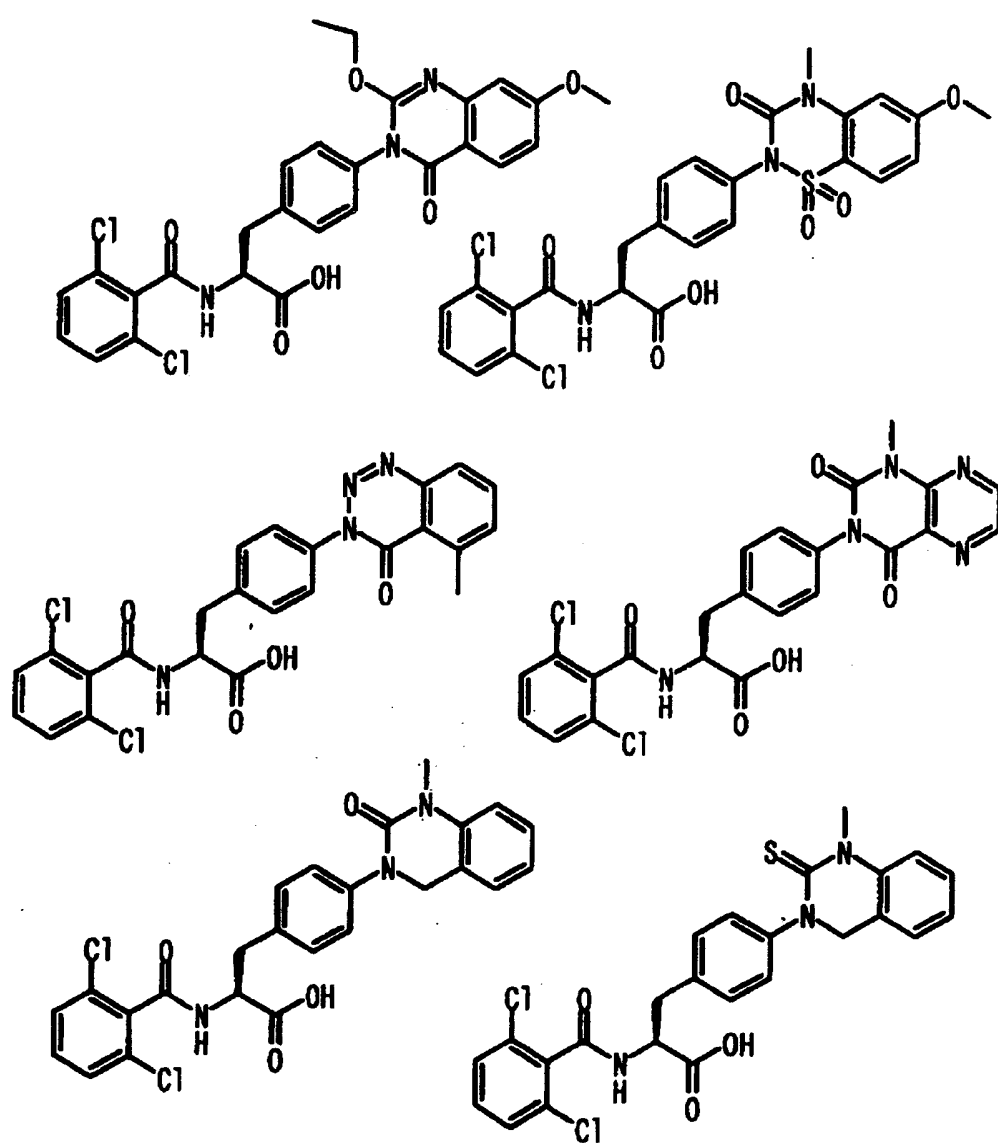


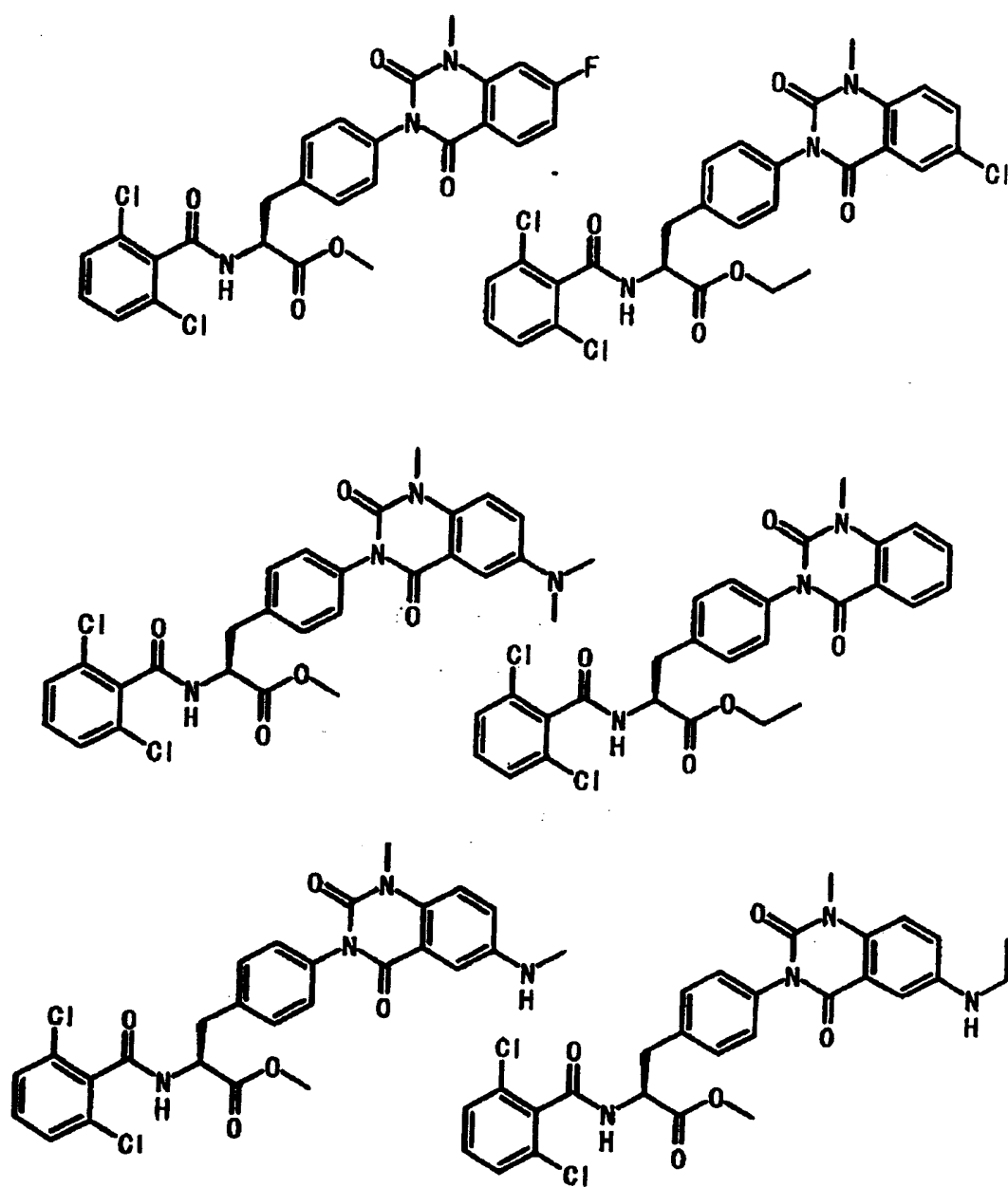
където R^1 означава метилна група или етилна група, R^8 означава водороден атом или метилна група, R^{10} означава водороден атом или нисша алкилна група, R^{11} и R^{12} могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, метилна група, етилна група или пропилна група, R^{11} и R^{12} могат да бъдат свързани заедно до образуването на пръстен и в този случай, R^{11} - R^{12} означава триметилен, тетраметилен или пентаметилен. По-специално се предпочита R^{10} да означава нисша алкилна група.

По-точно, съединенията, описани в Примерите, са предпочитани, макар, че те не са ограничаващи.

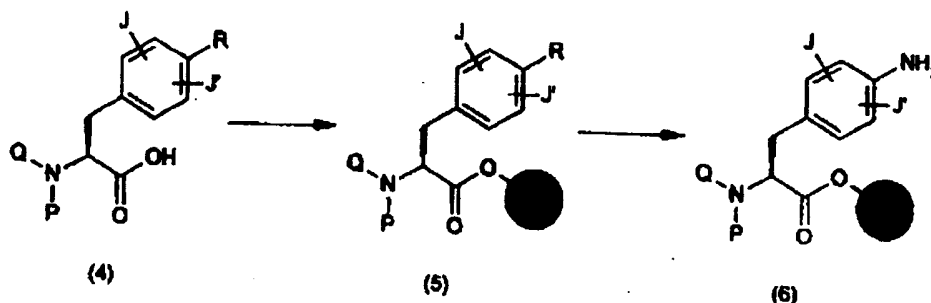
По-специално, съединенията със следните формули и техните фармацевтично приемливи соли, са предпочитани:







Фенилаланиновите производни с формула /1/, съгласно изобретението, могат да се синтезират, по методи, описани по-долу, когато В означава хидроксилна група.



● : носител твърда фаза

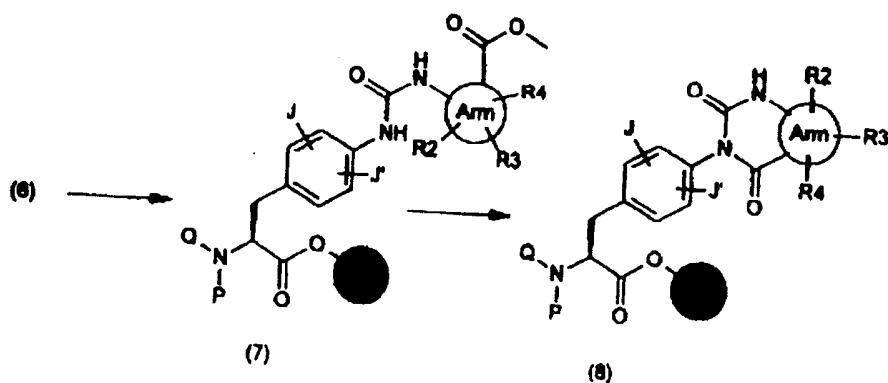
подходящо защитена карбоксилна киселина с формула /4/ се зарежда в смола по обичайния метод. Заместителят Р на карбоксилната киселина с формула /4/ има структура на заместителя С, както е дефинирана по-горе по отношение на общата формула /1/, той е заместител, който може да се превърне в С на всеки етап от синтеза или представлява подходящо защитена форма на тези заместители. Заместителят Q на карбоксилната киселина с формула /4/ има структура D-T, както е описана по-горе във връзка с общата формула /1/, той е заместител, който може да се превърне в D-T на всеки етап от синтеза или представлява подходящо защитена

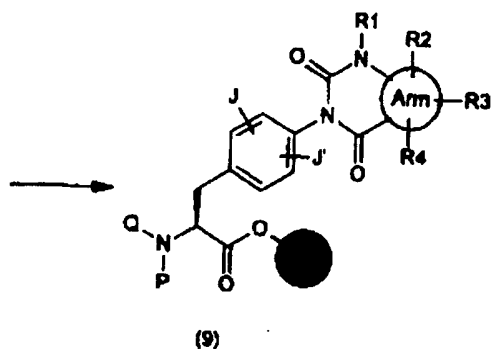
форма на тези заместители. Понататък, заместителят R на карбоксилната киселина с формула с формула /4/ има структура на заместител, който може да се превърне в NH_2 или подходящо защитена форма на групата NH_2 .

Колкото до условията на протичане на реакцията, тя може да се проведе чрез използване, ако е необходимо, на подходящ адитив, такъв като HOAt /1-хидрокси-7-азабензотриазол/, HOBt /1-хидроксибензотриазол/ или DMAP /диетиламинопиридин/ и кондензиращо средство, такова като DIC /диизопропилкарбодиимид/, DCC /дициклохексилкарбодиимид/ или EDC /1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид/ в органичен разтворител, такъв като дихлорометан, DMF /N,N-диметилформамид/ или NMP /N-метил-2-пиролидон/. Например, когато се използва Wang смола, реакцията се осъществява в присъствието на пиридин и 2,6-дихлоробензоил хлорид в DMF до получаването на естер с формула /5/. Естерът с формула /5/ може да бъде превърнат в амин с формула /6/ при подходящи условия, зависещи от заместителя R. Например, когато нитро група се използва като заместител R, естерът с формула /5/ може да бъде превърнат в амина с формула /6/ в присъствието на редуциращо средство, такова като SnCl_2 или негови хидрати в разтворител, такъв като NMP, DMF или етанол. В случая на амин, защитен с Fmoc група /9-флуоренилметоксикарбонилна група / Fmoc NH/, защитната група може да бъде отстранена с база, такова

като пиперидини в разтворител, такъв като DMF до получаването на амина с формула /6/.

Хиназолиндион с формула /9/, където А означава общата формула /2/ и U и V, и двата означават $C=O$ в общата формула /1/, може да бъде получен посредством следния метод. Първо, карбамид с формула /7/ се получава чрез взаимодействие на амина с формула с формула /6/ с изоцианат, който има карбоксилатна естерна група в орто положение. Тогава, хиназолиндион с формула /8/ може да бъде получен чрез реакция на затваряне на пръстена с база, такава като пиперидин в разтворител, такъв като DMF или TMG /тетраметилгуанидин/. Понататък, реагенти, такива като алкил халид или арил халид взаимодействат с него до получаване на хиназолиндиона с формула /9/, или споменатото съединение също може да бъде получено чрез реакция на Mitsunobu при използване на алкохол.

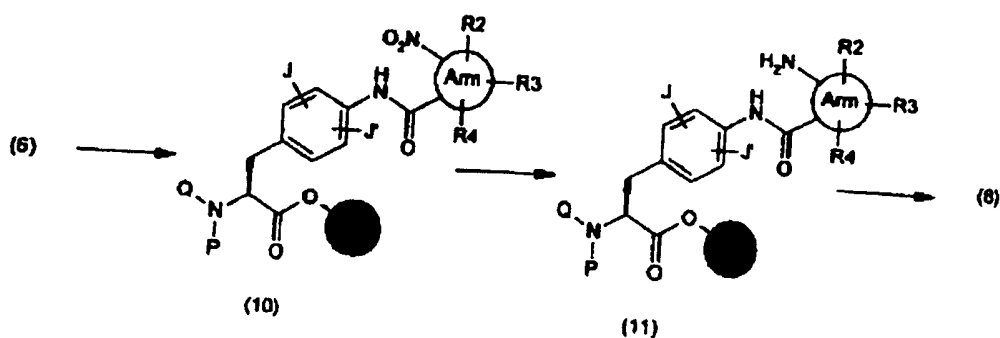




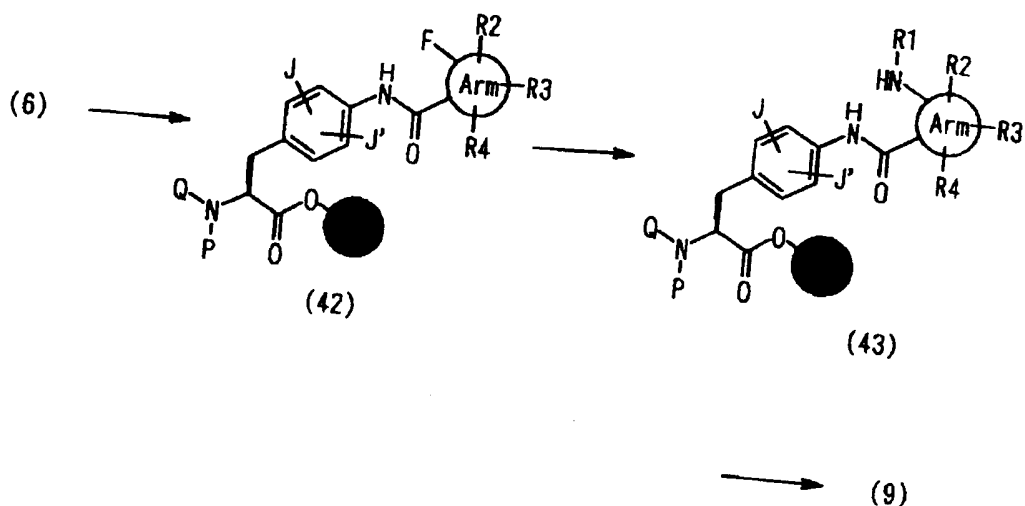
Хиназолиндион с формула с формула /9/, където А означава общата формула /2/ и U и V , и двата означават C/=O/ в общата формула /1/, може да бъде получен също посредством следния метод. Първо, един амид с формула с формула /10/ може да бъде получен посредством взаимодействие на амина с формула /6/ с ацилхлорид, който има нитро група в орто положение в присъствието на 2,6-лутидинова база в разтворителя, такъв като NMP, или чрез взаимодействието му с карбоксиллова киселина, която има нитро група в орто положение, активирана при изпозването на кондензиращо средство, такова като DIC и, ако е необходимо, подходяща добавка, такова като HOAt или HOBt в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP или дихлорометан. След това, аминът с формула /11/ се получава чрез редукция на нитро групата със SnCl_2 или негови хидрати и циклизиране с помощта на реагенти, такива като CDI /карбонилдиимидазол/, трифосген или

пара-нитрофенилхлороформиат до получаването на хиназолиндиона с формула с формула /8/.

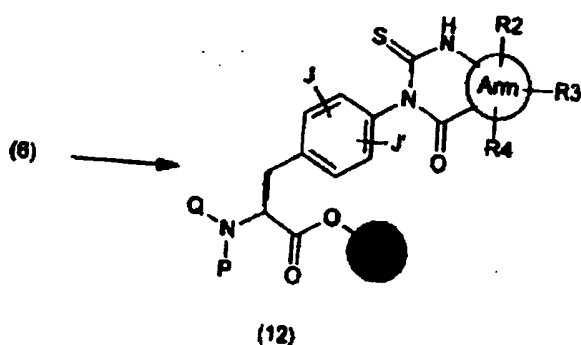
Както с другите методи за синтез, хиназолиндиона с формула /8/ може да бъде получен и с помощта на следния метод. Първо, амида с формула /11/ може да бъде получен чрез взаимодействие на амина с формула /6/ с карбоксилска киселина, притежаваща аминок група в орто положение, активирана чрез използването на кондензиращо средство, такова като DIC и, ако е необходимо, подходяща добавка, такова като HOAt или HOBT в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP или дихлорометан. След това, амидът с формула /11/ се циклизира с помощта на реагенти, такива като CDI /карбонилдиимидазол/, трифосген или пара-нитрофенилхлороформиат до получаването на хиназолиндиона с формула /8/. Този метод се прилага към един от синтетичните методи, в случай, че А означава група с общата формула /3-1/ и U и V и двата означават C=O/ в общата формула /1/, когато различни салицилови киселини се използва на мястото на споменатата по-горе карбоксилска киселина и получения в резултат амид с формула /11/ се циклизира с помощта на реагенти, такива като CDI /карбонилдиимидазол/, трифосген или пара-нитрофенилхлороформиат след прибавянето на база, такова като етаноламин.



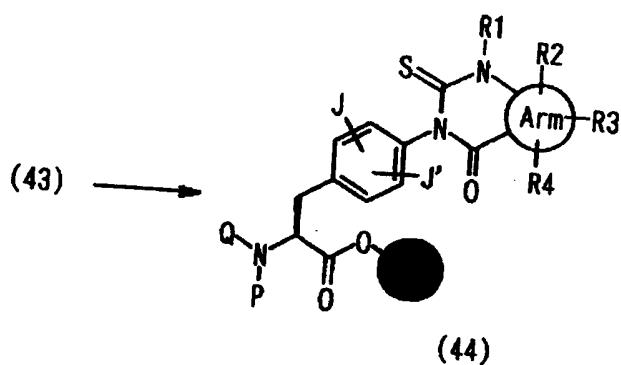
Хиназолиндион с формула /9/, където А означава група с общата формула /2/, U и V и двата означават C=O/ и R², R³ или R⁴ е избран заместител, такъв като нитро група, с общата формула /1/, може също да бъде синтезиран по следния метод. Първо, амид с формула /42/ може да бъде получен посредством взаимодействието на амина с формула /6/ с карбоксилска киселина, която притежава флуорна група в орто положение, активирана чрез използване на кондензиращо средство, такова като DIC, и ако е необходимо, подходяща добавка, такова като HOAt или HOBt в органичен разтворител, такъв като DMF, NPM или дихлорометан. Тогава, след като е получен амина с формула /43/ посредством заместване на флуорната група с амина, аминът с формула /43/ се циклизира с реагенти, такива като CDI, трифосген или пара-нитрофенилциклоформиат до получаването на хиназолиндиона с формула /9/.



Като пример на методите за синтезиране на естер с формула /12/, където А означава група с общата формула /2/, U означава C/=S/ и V означава C/=O/ в общата формула /1/, е следния метод, при който споменатият естер се получава посредством взаимодействие на амина с формула /6/ с изотиоцианат, който има карбоксилна група в орто положение.

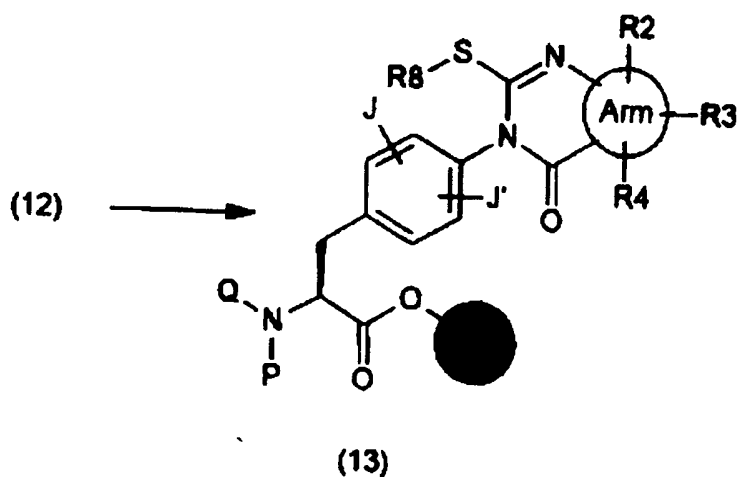


Като пример на методите за синтезиране на естер с формула /44/, където А означава група с общата формула /2/, U означава C/=S/ и V означава C/=O/ в общата формула /1/, е следния метод, при който споменатият естер се получава посредством взаимодействие на амина с формула с формула /43/ с тиокарбонилдиимидазол в разтворител, такъв като декахидро-нафтаген и толуен.



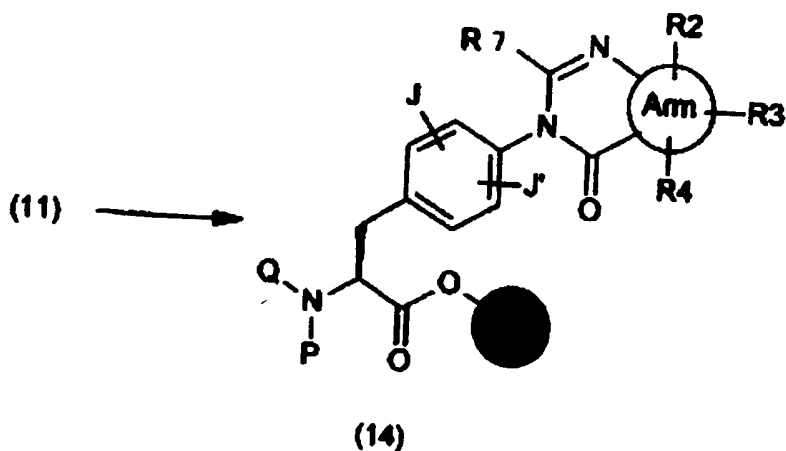
Сред естерите с формула /13/, където А означава група с общата формула /3/ и W означава C-/R⁷/ в общата формула /1/, по-специално онези, при които R⁷ означава

нисша алкилтио група, нисша алкилтио група, заместена с циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилтио група, заместена с арилна група или нисша алкилтио група, заместена с хетероарилна група, могат да бъдат получени посредством взаимодействието на естера с формула с формула /12/ с реагенти, такива като алкил халид или арил халид.

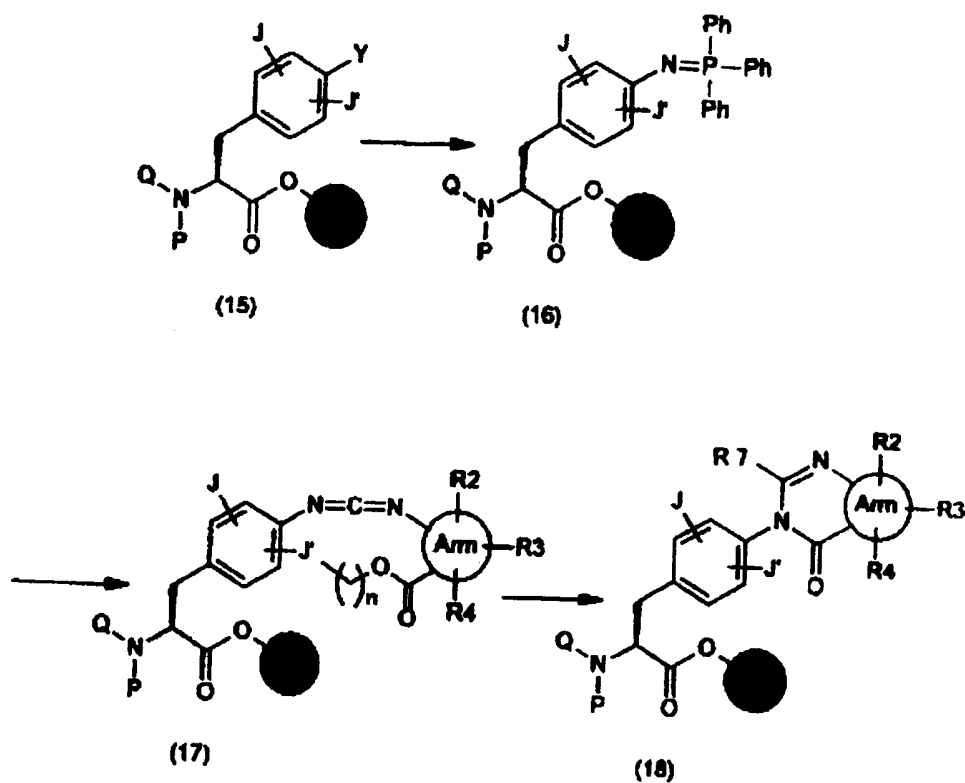


Понататък, сред естерите с формула /14/, където А означава група с общата формула /3/ и W означава C-/R⁷/ в общата формула /1/, по-специално онези, при които R⁷ означава водороден атом, нисша алкилна група, нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа в пръстена си хетеро атом/и/, арилна група, хетероарилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да

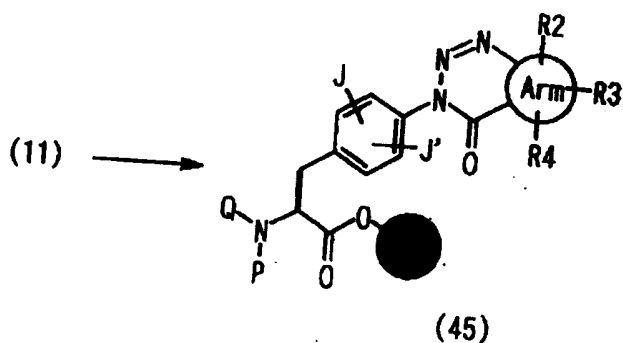
съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с арилна група /и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/, нисша алкоксилна група, нисша алкоксилна група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, заместена с арилна група /и/, нисша алкоксилна група, заместена с хетероарилна група /и/, циклоалкоксилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, арилокси група, хетероарилокси група, нисша хидроксиалкилна група, нисша хидроксиалкенилна група, нисша хидроксиалкоксилна група, нисша халогеналкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеналкенилна група, нитро група, циано група, заместена или незаместена amino група, карбоксилна група, нисша алкоксикарбонилна група, заместена или незаместена карбамоилна група, нисша алканоилна група, ароилна група, нисша алкилтио група, нисша алкилсулфонилна група или заместена или незаместена сулфамойлна група, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на амина с формула /11/ с различни ортоформиати или техни еквиваленти. Споменатият естер може също да бъде получен посредством окисление след взаимодействие с алдехид или ацетал.



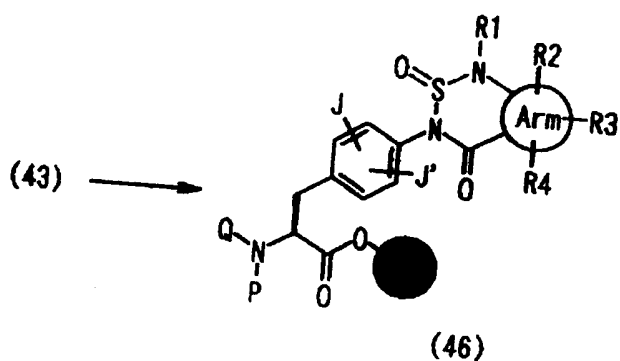
Сред естерите с формула /14/, където А означава група с общата формула /3/ и W означава C-/R⁷/ в общата формула /1/, по-специално онези, при които R⁷ означава заместена amino група, могат да бъдат синтезирани както следва. Първо, Y в естера с формула /15/ означава група, такава като азидна група, и всеки може да бъде превърнат в иминофосфин с формулата /16/ чрез взаимодействие с трифенилфосфин или трифенилфосфин в присъствието на диизопропилазодикарбоксилска киселина, съответно. След това, карбодиимида с формула /17/ / n означава 0 до 4/ се получава посредством реакцията на Aza-Wittig на иминофосфина с формула /16/ с изоцианат, който има карбоксилатна група в орто положение. След нуклеофилната атака на амина до карбодиимида и последващото затваряне на пръстена, може да бъде синтезиран естера с формула /18/.



Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /45/, при който А означава група с общата формула /3/, W означава N и X означава C=O/ в общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен чрез взаимодействие на амина с формула /11/ с натриев нитрит в разтворител, такъв като оцетна киселина.

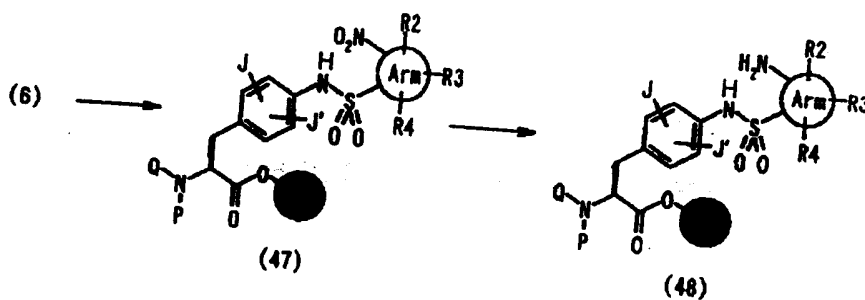


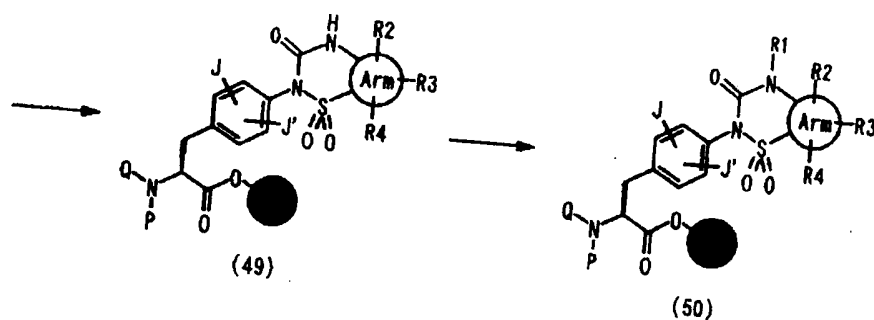
Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /46/, при който А означава група с общата формула /2/, U означава S/=O/ и V означава C/=O/ в общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен чрез взаимодействие на амина с формула /43/ с ,например, тионил хлорид в разтворител, такъв като дихлорометан.



Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /50/, при който А означава група с общата формула /2/, U означава C/=O/ и V означава S/=O/ в

общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен по следния метод. Първо, сулфонамид с формула /47/ може да бъде получен посредством взаимодействие на амина с формула /6/ със сулфонил хорид, който има нитро група в орто положение в присъствието на база, такава като 2,6-лутидин, в разтворител, такъв като NMP или дихлорометан. Тогава, амина с формула /48/ се получава посредством редуциране на нитро групата със SnCl_2 или негови хидрати и циклизиране с помощта на реагенти, такива като CDI, трифосген или паранитрофенилхлороформиат до получаване на производно с формула /49/. Понататък, с него реагира алкил халидът до получаването на споменатия естер.

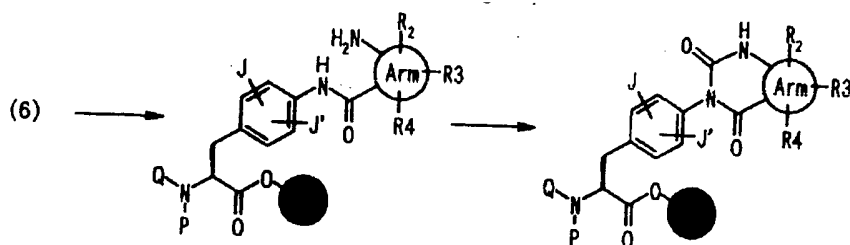




Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /54/, при който А означава група с общата формула /2/, U и V и двата означават C=O/и R², R³ или R⁴ означават amino група в общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен по следния метод. Първо, може да бъде получен амин с формула /51/ чрез взаимодействие на амина с формула /6/ с карбоксилска киселина, която притежава нитро група като заместител/и/ и amino група в орто положение, активирано чрез използването на кондензиращо средство, такова като DIC и, ако е необходимо, подходяща добавка, такова като HOAt или NOBt, в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP или дихлорометан. Тогава, производното с формула /52/ се получава посредством циклизиране с помощта на реагенти, такива като CDI, трифсген или пара-нитрофенилхлороформиат. След взаимодействието с алкил халид, аминът с формула /54/ може да бъде получен чрез редукция на нитро група със SnCl₂, негови хидрати или други подобни.

нитро група

нитро група

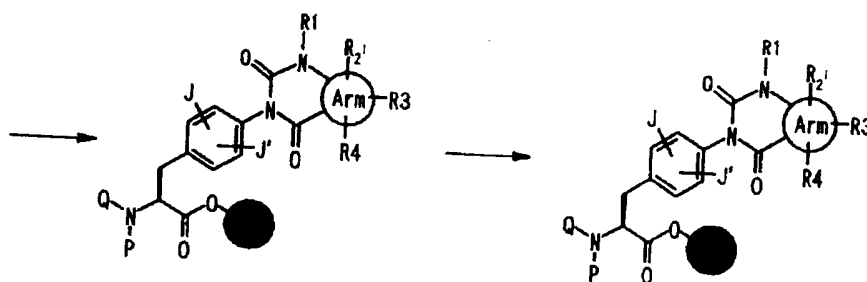


/51/

/52/

нитро група

амино група

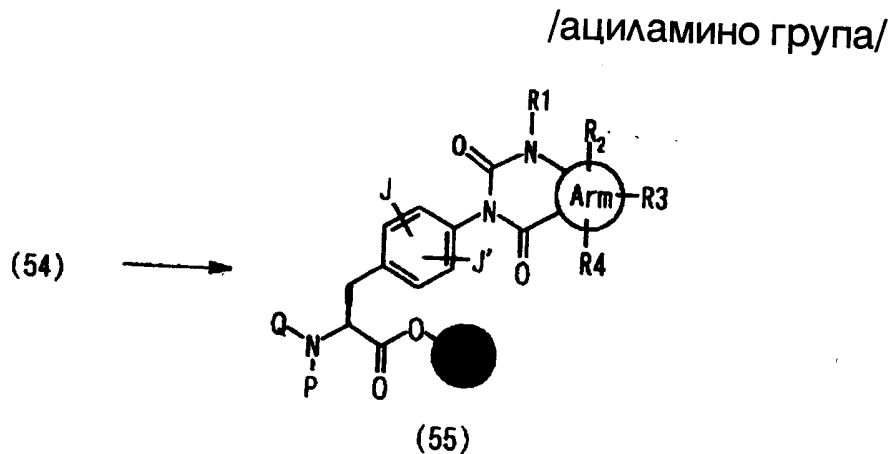


/53/

/54/

Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /54/, при който А означава група с общата формула /2/, U и V и двата означават C/=O/и R², R³ или R⁴ означават ациламино група в общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен посредством взаимодействие на производното с формула /54/ с ацил халид в присъствието на база, такава като пиридин в

органичен разтворител, такъв като DMF, NMP и дихлорометан.

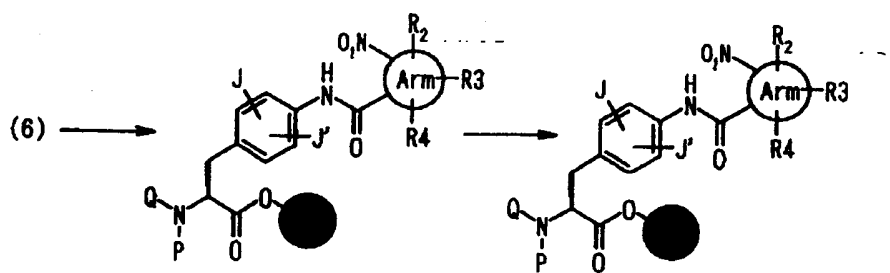


Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /60/, при който А означава група с общата формула /2/, U и V и двата означават C=O/и R², R³ или R⁴ означават заместена амино група в общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен по следния метод. Първо, амид с формула /56/ може да бъде получен чрез взаимодействие на амина с формула /6/ с карбоксилска киселина, която има флуоро група като заместител/и/ и нитро група в орто положение, активирано чрез използване на кондензиращо средство, такива като DIC и, ако е необходимо, подходяща добавка, такива като HOAt или HOBt, в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP или дихлорометан. Тогава, амин с формула /57/ може да бъде получен посредством взаимодействие на амида с формула /56/ със заместен амин в разтворител, такъв като NMP и диметилсулфоксид,

и производното с формула /58/ се получава чрез редукция на нитро група със SnCl_2 , негови хидрати или други подобни. След получаването на производното с формула /60/ чрез циклизиране на производното с формула /58/ с помощта на реагенти, такива като CDI, трифсген или пара-нитрофенилхлороформиат, производното с формула /61/ може да бъде получено чрез реакция на Mitsunobu при използване на алкохол, диизопропилазодикарбоксилска киселина и други подобни.

флуорна група

заместена
амино група

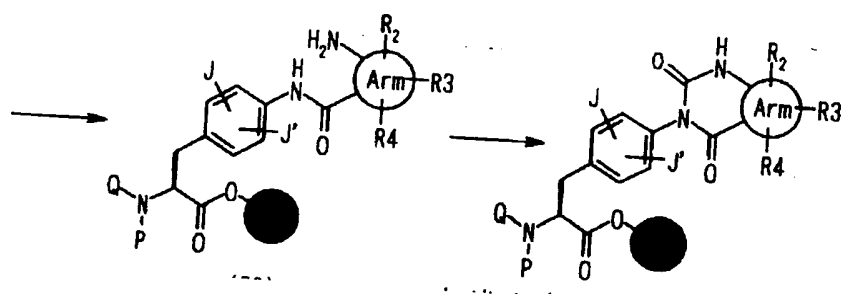


/56/

/57/

заместена
амино група

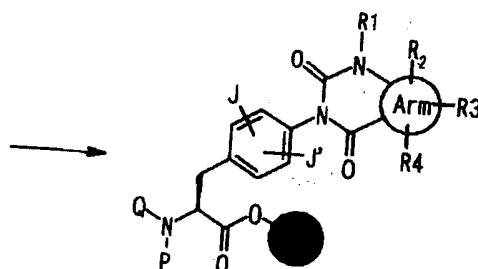
заместена
амино група



/58/

/60/

заместена
амино група

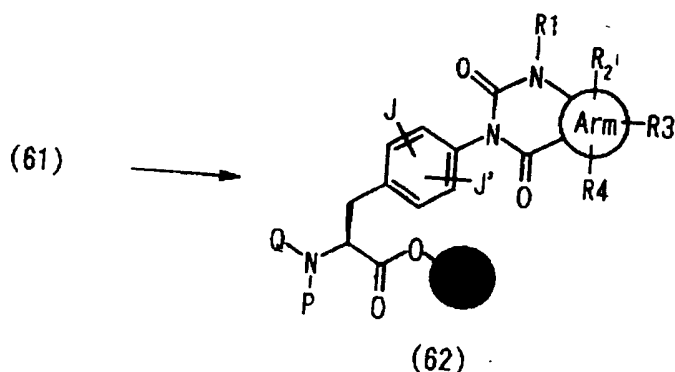


/61/

Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /62/, при който А означава група с общата формула /2/, U и V и двата означават C/=O/и R², R³ или R⁴ означават амониева група в общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен чрез

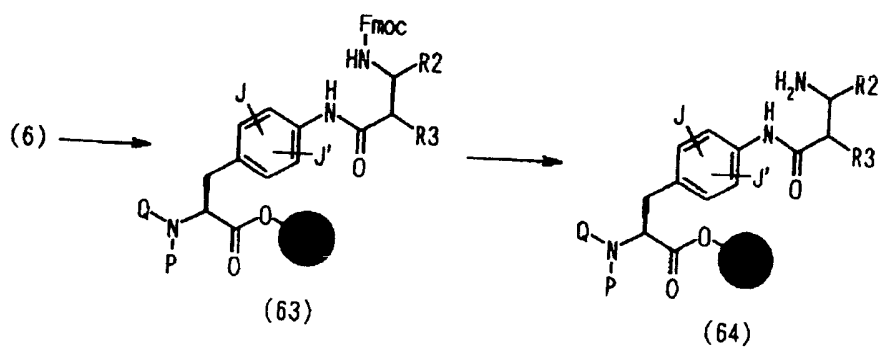
взаимодействие на производното с формула /61/ с алкил халид в присъствието на база, такава като диизопропилетиламин в органичен разтворител, такъв като DMF и NMP.

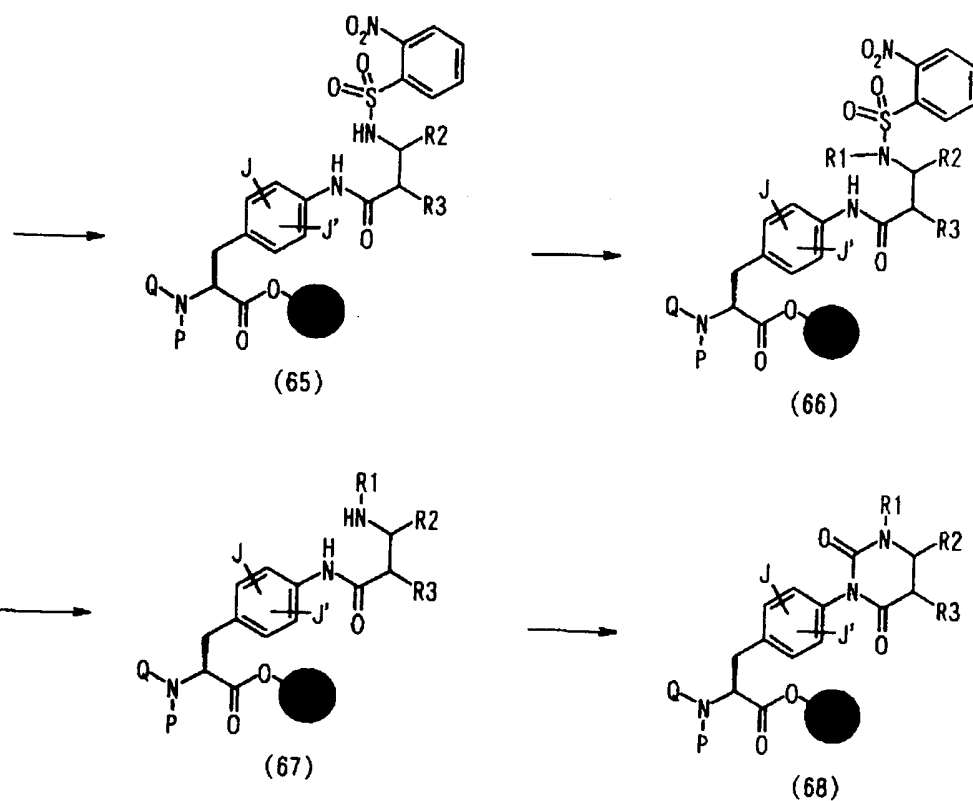
амониева група



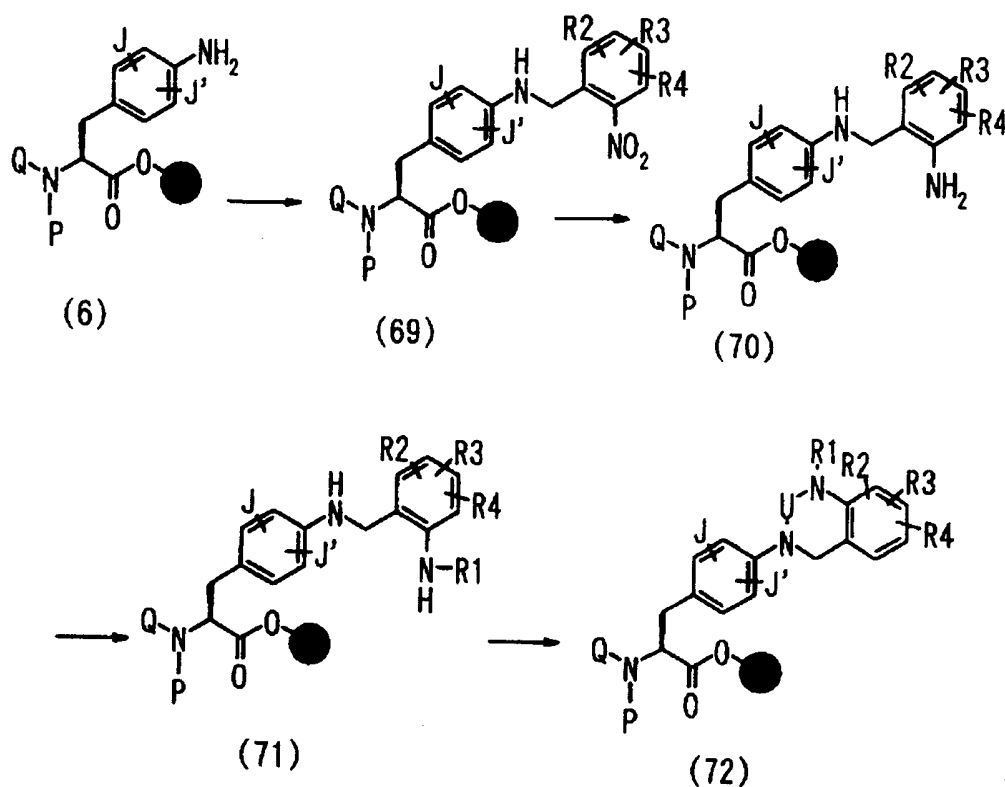
Като пример на методите за синтезиране на естера с формула /68/, при който А означава група с общата формула /3-2/, в общата формула /1/, то споменатият естер може да бъде получен по сления метод. Първо, амид с формулата /63/ може да бъде получен посредством взаимодействието на амина с формула /6/ с карбоксилсва киселина, която има аминоксупа, защитена с Fmoc в β -положение, активирано чрез използването на кондензиращо средство, такова като DIC и, ако е необходимо, подходящи добавки, такива като HOAt или NOBt, в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP или дихлорометан. Тогава, аминът с формула /64/ може да бъде получен чрез отстраняване на Fmoc, и след това сулфонамид с формула /65/ може да бъде получен

посредством взаимодействие на амина с формула /64/ със сулфонил хлорид, който има нитро група като заместител/и/ в присъствието на база, такава като 2,6-лутидин в разтворител, такъв като NMP и дихлорометан. Понататък, производно с формула /66/ може да бъде получено посредством взаимодействие на сулфонамида с формула /65/ с алкил халид в присъствието на база, такава като диизопропилетиламин, и след това амин с формула /67/ може да бъде получен чрез взаимодействие на производно с формула /66/ с меркаптоетанол, диазабициклоундецен и така нататък. Съединението се циклизира с помощта на реагенти, такива като CDI, трифосген и пара-нитрофенилхлороформиат до получаването на естера с формула /68/.





Когато А в общата формула /1/ на фенилаланиновите производни, съгласно изобретението, означава група с общата формула /3-3/ и Arm означава бензенов пръстен, естерът може да бъде синтезиран в съответствие със следния метод. Същият метод може да бъде приложен дори когато Arm има значение, различно от бензенов пръстен.

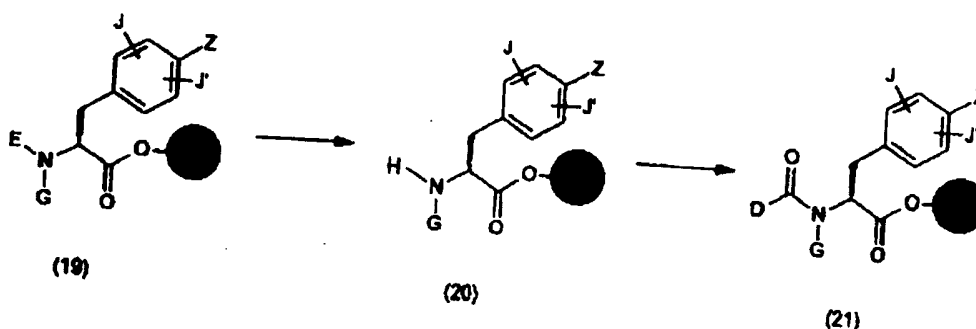


Първо, аминът с формула /6/ взаимодейства с халогениран метилбензен, който има нитро група в орто положение, до получаването на бензиламин с формула /69/. След редуцирането на споменатия бензиламин с помощта на калаен хлорид и други подобни до получаването на амин с формула /70/, амин с формула /71/ може да бъде получен чрез превръщане на амино групата на бензеновия пръстен в моно R¹ заместена amino група по различни методи. Естер с формула /72/ може да бъде получен чрез крайно циклизиране с помощта на

реагенти, такива като CDI, трифосген и паранитрофенилхлороформиат.

D-T част в общата формула /1/ може да създадена по следния начин. Например, когато Т означава $C=O$ и В означава хидроксилна група във формулата /1/, ако, в естера с формула /19/, заместителят G има C структура, заместителят /ите/, който може да се превърне в C структура в който и да е момент от процеса на синтезиране или заместителят/ите/, който има подходящи защитни структури, тогава заместителят Z има структури с формула /2/, /3/, /3-1/, /3-2/ или заместителят/ите/, които могат да бъдат превърнати в група с формула А в който и да е момент от процеса на синтезиране или заместителят/ите/ имат подходяща защитена структура, естерът с формула /19/ може да бъде превърнат в амин с формула /20/ посредством отстраняване на защитните група/и/ при условия, зависещи от типа на защитната група Е. Например, когато Fmoc група / 9-флуоренилметоксикарбонилна група/ е използвана като заместител Е, защитните групи могат да бъдат отстранени с база, такава като пиперидин в разтворител, такъв като DMF . Аминът с формула /20/ може да бъде превърнат в амид с формула /21/ посредством кондензиране на карбоксилова киселна чрез използване на кондензиращо средство, такова като DIC, и ако е необходимо, на подходяща добавка, такава като

HOAt или HOBt в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP и дихлорометан.



Понататък, аминът с формула /20/ взаимодейства с ацил халид, анхидрид на карбоксилска киселина, сулфонил халид и сулфонил анхидрид в присъствието на органична база, такава като триетиламин, диизопропилетиламин, пиридин и N,N- диметиламинопиридин или неорганична база, такава като калиев карбонат и натриев карбонат в органичен разтворител, такъв като DMF, NMP и дихлорометан и след това може да се образува съответната амидна структура и суфонамидна структура.

Понататък, аминът с формула /20/ взаимодейства с различни изоцианати и изотиоцианати в присъствието на органична база, ако е необходимо, такава като триетиламин, диизопропилетиламин, пиридин и N,N- диметиламинопиридин в органичен разтворител, такъв като DMF, толуен и дихлорометан и след това може да се

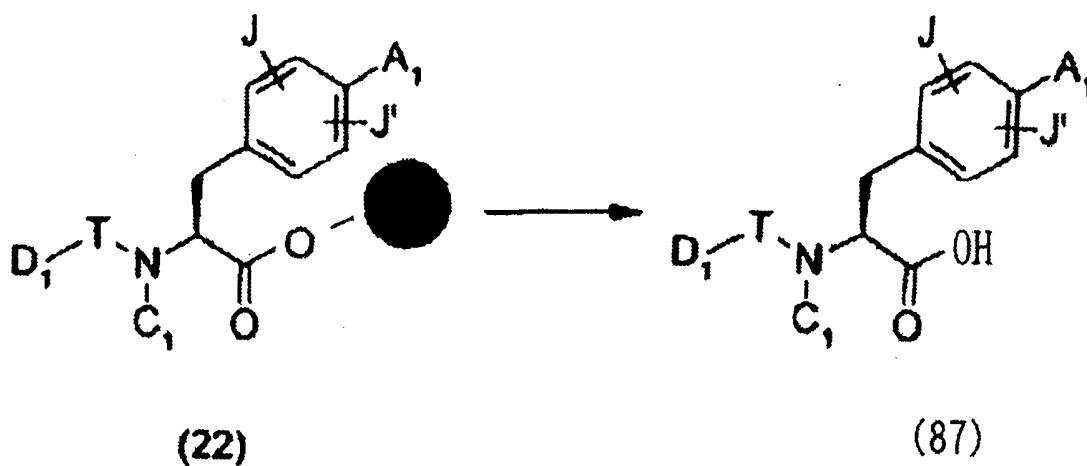
образува съответната карбамидна структура и тиокарбамидна структура.

Естерите, синтезирани по описаните по-горе методи, такива като естерите с формули /9/, /12/, /13/, /14/, /18/, /21/, /44/, /45/, /46/, /50/, /54/, /55/, /61/, /62/, /68/ и /72/ се отцепват от смолата при подходящи условия до получаването на карбоксилова киселина с формула /87/. Например, когато се използва Wang смола, ако, в естера с формула /22/, всеки заместител A1, C1 и D1 означава A, C и D съответно, или група, която е превърната в A, C D съответно, при условията на отцепване, естерът с формула /22/ се обработва с киселинен разтвор, включващ такива киселини, като TFA /трифлуорооцетна киселина/, до получаване на разтвор на карбоксилната киселина с формула /87/. Понататък, чистата киселина с формула /87/ може да бъде получена посредством прилагане на добре познати методики за изолиране и пречистване, такива като концентриране, екстракция, кристализация, колонна хроматография, ВЕТХ / високо ефективна течна хроматография/ и прекристализация към така получената карбоксилова киселина с формулата /87/.

Съединението, при което В означава нисша алкоксилна група в общата формула /1/, може да бъде получено чрез кандензиране на карбоксилната киселина с формула /87/ с подходящ нисш алкохол в присъствието на подходящо кандензиращо средство или кисел катализатор.

Съединението, при което В означава нисша хидроксиламиногрупа в общата формула /1/, може да бъде получено чрез кандензиране на карбоксилната киселина с формула /87/ с хидроксиламин в присъствието на подходящо кандензиращо средство .

Фенилаланиновото производно с формула /1/ може да бъде синтезирано чрез прилагане на твърдо фазовите методи, описани по-горе, до методи в разтворителна фаза, чрез подбиране на подходяща защитна група и при използване на добре познатите методи за изолиране и пречистване.



Когато съединения с общата формула /1/ могат да образуват соли, достатъчно е солите да бъдат фармацевтично приемливи. Когато съединението има киселинна група, такава като карбоксилна група, солите

могат да бъдат амониеви соли, или соли с алкални метали, например натриева или калиева, соли с алкалоземни метали, например калциев и магнезиеви, соли с алуминий и цинк, соли с органични амини, например триетиламин, етаноламин, морфолин, пиперидин и дициклохексиламин, и соли с базични аминокиселини, например аргинин и лизин. Когато съединението има базична група, солите могат да бъдат такива с неорганични киселини, например солна киселина, сярна киселина и фосфорна киселина; соли с органични киселини, например оцетна киселина, лимонена киселина, бензоена киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, винена киселина и янтарна киселина; и соли с органосулфонови киселини, например метансулфонова киселина и пара-толуенсулфонова киселина. Солите могат да бъдат образувани чрез смесване на съединение с общата формула /1/ с необходимата киселина или база в подходящо съотношение в разтворител или диспергиращо средство или чрез катион обменна или анион обменна реакция с друга сол.

Съединенията с обща формула /1/, съгласно изобретението, включват също техни солвати, такива като хидрати, и техни адукти с алкохол.

Съединенията с общата формула /1/ и техните соли се прилагат на пациентите такива каквито са или под формата на различни фармацевтични състави. Дозажните форми на фармацевтичните състави са, например,

таблетки, прахове, пилюли, гранули, капсули, супозитории, разтвори, покрити със захар таблетки, депо-форми и сиропи. Те могат да бъдат получени с обичайните помощни средства по обичаен метод.

Например, таблетките се получават чрез смесване на фенилаланиновото производно, активния инградиент, съгласно изобретението, с което и да е от известните помощни средства, такива като инертни разредители, например лактоза, калциев карбонат и калциев фосфат; свързващи средства, например акация, царевично нишесте и желатин; разредители, например алгинова киселина, царевично нишесте и пре-желатинирано нишесте; подсладящи средства, например захароза, лактоза и захарин; придаващи аромат средства, например, мента, Akamono /*Gaultheria aderothix*/ Oil и череша; омасляващи средства, например магнезиев стеарат, талк и карбоксиметилцелулоза; добавки за меки желатинови капсули и супозитории, например мазнини, восъци, полу-твърди и течни полиоли, естествени масла и втвърдени масла; и добавки за разтвори, например вода, алкохоли, глицероли, полиоли, захароза, инвертни захари, глюкоза и растителни масла.

Антагонистите, съдържащи съединение/я/ с посочената по-горе обща формула /1/ или техните соли, като активен инградиент, могат да бъдат използвани като терапевтично средство или профилактично средство за заболявания, при които α 4 интегрин-зависещият адхезионен процес

участва в патологията, такива като възпалителни заболявания, ревматоидни артрити, възпалителни заболявания на червата, системна туберкулозна ериматоза, мултиплетна склероза, синдрома на Sjogren, астма, псориазис, алергия, диабети, сърдечно -съдови заболявания, артериална склероза, рестеноза, туморна пролиферация, туморни метастази, и отхвърляне при трансплантация и т.н.

Дозата на съединението с обща формула /1/ или негова сол, използвана за споменатите по-горе цели, варира в зависимост от желаните терапевтичен ефект, начина на приложение, периода на лечение, и възрастта и телесното тегло на пациента. Обикновено дозата е 1 μg до 5 g дневно за възрастни при орално приложение, и 0.01 μg до 1 g дневно за възрастни при парентерално приложение.

/Примери/

Следните Примери допълнително илюстрират изобретението, и представляват само предпочитани изпълнения на изобретението и по никакъв начин не ограничават изобретението.

Пример 1

Синтез на съединението с обща формула /23/, което има заместител/и/, съгласно Пример 1, в Таблица1, посочени по-нататък .

Метод 1 Получаване на смолата

Fmoc-Phe/4-нитро /-ОН /2.5 г/, 2,6-дихлоробензоил хлорид / 0.745 мл/ и пиридин / 1.5 мл / в разтвор на NMP /25 мл/ се

прибавя към Wang смола / 0.76ммола/г, 2.3 г/ и се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. След отстраняване на излишния разтворител, смолата се промива с DMF три пъти, три пъти с дихлорометан и два пъти с NMP. За да се проведе покриване на нереагирала хидроксилна група върху смолата, смолата се обработва с оцетен анхидрид / 20 мл /, пиридин / 20 мл / и NMP / 20 мл/ в продължение на 2 часа. След отстраняване на излишния разтворител, смолата се промива с DMF три пъти, три пъти с дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Отстраняване на Fmoc група

20% -ен разтвор на пиридин / 25 мл / в DMF се прибавя към смолата, получена по Метод 1 и взаимодейства в продължение на 15 минути. След отстраняване на разтворителя, смолата се промива с DMF три пъти, три пъти с дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 3 Реакция на ацилиране

2,6-дихлоробензоил хлорид / 1.1 мл/, 2,6-лутидини / 1.6 мл/ и NMP /26 мл / се прибавят към 2.0 г от смолата, получена по Метод 2, и взаимодействат в продължение на 6 часа. . След отстраняване на излишъка от разтворителя, смолата се промива с DMF три пъти, три пъти с дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 4 Редукция на нитро група

Разтвор на $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / 15.0 г/ в NMP/30 мл/- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ /1.5 мл/ се прибавя към 1.5 г от смолата, получена по Метод 3,

и взаимодействия в продължение на 16 часа. След отстраняване на разтворителя, смолата се промива с DMF три пъти и три пъти с дихлорометан.

Метод 5 Изграждане на хиназолин-2,4-дионов пръстен

2 г от смолата, получена по Метод 4, взаимодейства в NMP разтвор / 32 мл / на метил 2-изоцианатбензоат / 1.92 г / в продължение на 16 часа. След отстраняване на излишъка от разтворителя, смолата се промива с DMF три пъти, три пъти с дихлорометан. 20%-ен разтвор на пиперидин в диметилформаид се прибавя към смолата в продължение на 1 час. След отстраняване на излишъка от разтворителя, смолата се промива с DMF три пъти, три пъти с дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 6 Алкилиране

Метил йодид / 0.75 ммол /, 18-краун-6 / 30 мг /, NMP / 1 мл / и K_2CO_3 / 35 мг / се прибавят към 20 мг от смолата, получена по Метод 5 и взаимодейства в продължение на 3 дни. След отстраняване на разтворителя, смолата се промива по три пъти с DMF, вода, DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 7 Отцепване от смолата

Смолата, получена по Метод 6, се обработва с трифлуорооцетна киселина, съдържаща 5% вода, в продължение на 1 час. След филтруване, филтратът се концентрира при понижено налягане. Остатъкът се пречиства с високо-ефективна течна хроматография /

вода/ацетонитрил/ до получаване на 8 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH⁺/ : 512

CHNO : C₂₅H₁₉C₁₂N₃O₅

Примери 2 до 7

Съединенията, посочени по -долу са синтезирани по същата методика, както в Пример 1, с изключение на това, че в Метода 6 на Пример 1 се използват съответните алкилиращи средства . Междувременно, в Таблица 1 R е заместител/и/ в следната обща формула /23/ и същата методика, както в Пример 1 се повтаря в Пример 2, с изключение на това, че Метод 6 от Пример 1, не се осъществява.

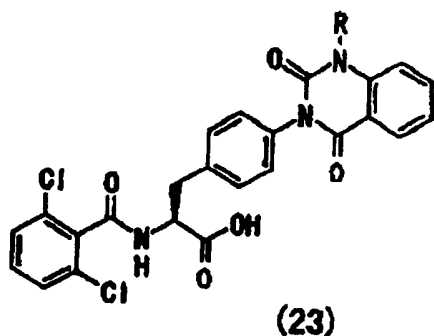


Таблица 1

При мер	R	MS Намерено /MH+/ 512
1	метил-	512
2	водород	498
3	етил	526
4	2,6-дифлуоробензил	624
5	4-/1- пирролидино/бензенкарбонилметил	685
6	NCCH ₂ -	537
7	НОС/=О/CH ₂ -	556

Пример 8 Синтез на съединението с общата формула /24/, което има заместител/и/ съгласно Пример 8, посочени в Таблица 2, поместени понататък

Метод 1 Изграждане на хиназолин-2,4-дионов пръстен и отстраняване на Fmoc

Нитро група на смолата, получена по Метод 1 на Пример 1, се редуцира съгласно Метод 4 на Пример 1, и се изгражда хиназолин-2,4-дионов пръстен и Fmoc се отстранява съгласно Метод 5 на Пример 1.

Метод 2 Ацилиране, алкилиране и отцепване от смолата
Ацилирането се осъществява чрез използване на смолата, получена по Метод 1 на Пример 8, / 25 мг/, 2,6-диметил бензоена киселина / 0.4 ммол/, DIC /0.4 ммол/, HOAt /0.4 ммол/ и NMP / 2 мл/. След това се осъществява

алкилиране съгласно Метод 6 на Пример 1 и отцепването от смолата и пречистването се осъществяват по методиката, съгласно Метод 7 на Пример 1, до получаване на желаното съединение / 9 мг/.

MS/ESI NH⁺/ : 472

CHNO : C₂₇H₂₅N₃O₅

Примери 9 до 13

Съединенията, посочени по-долу са синтезирани по същата методика, която е описана в Пример 8, с изключение на това, че при Метод 2 на Пример 8 се използва съответната карбоксилска киселина. В Таблица 2 R е заместител/и/ в посочената обща формула /24/. Понататък, в Пример 13, за получаването на желаното съединение / 7 мг/ се използват DIC и HOAt в двукратно по-големи количества отколкото в Метод 2 на Пример 8.

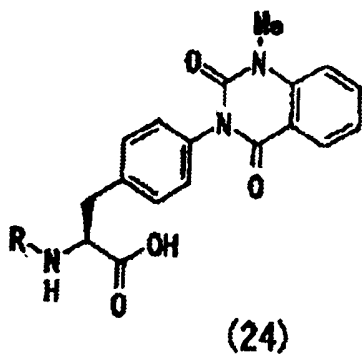


Таблица 2

При мер	R-	MS Намерено /MH+/
8	2,6-диметилбензоил	472
9	2,6-диметоксибензоил	504
10	2-етоксибензоил	488
11	3,4-диметоксицинамил	530
12	циклохексилкарбонил	450
13	транс-4- карбоксициклохексанкарбонил	494

Пример 14 Синтез на съединение с обща формула /25/, което има заместител/и/ съгласно Пример 14 в Таблица 3, посочени по-долу

Метод 1 Изграждане на хиназолин-2-тиоксо-4-онов пръстен

Смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 /2.00 г/ взаимодейства в NMP разтвор / 25 мл/ на метил 2-изотиоцианатбензоат / 1.40 г/ в продължение на 16 часа. След отстраняване на разтворителя, смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Отцепване на смолата

Смолата, получена по Метод 1 / 25 г/ се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение / 10 мг/.

MS/ESI NH⁺/ : 513

CHNO : C₂₄H₁₇C₁₂N₃O₄S

Пример 15 Синтез на съединение с обща формула /25/, което има заместител/и/ съгласно Пример 15 в Таблица 3, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

Ацилирането се осъществява чрез използване на смолата, получена по Метод 2 на Пример 1 / 25 мг/, 2,6-диметилбензоена киселина / 0.4 ммол/, DIC /0.4 ммол /, HOAt /0.4 ммол/ и NMP / 2мл /.

Метод 2 Изграждане на хиназолин-2-тиокси-4-онов пръстен

Смолата, получена по Метод 1 / 2.00 г/ взаимодейства в NMP разтвор / 25 мл / на метил 2-изотиоцианатбензоат / 1.40 г/ в продължение на 16 часа. След отстраняване на разтворителя, смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 3 Отцепване на смолата

Смолата, получена по Метод 1 / 25 г/ се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение / 8 мг/.

MS/ESI NH⁺/ : 474

CHNO : C₂₆H₂₃N₃O₄S

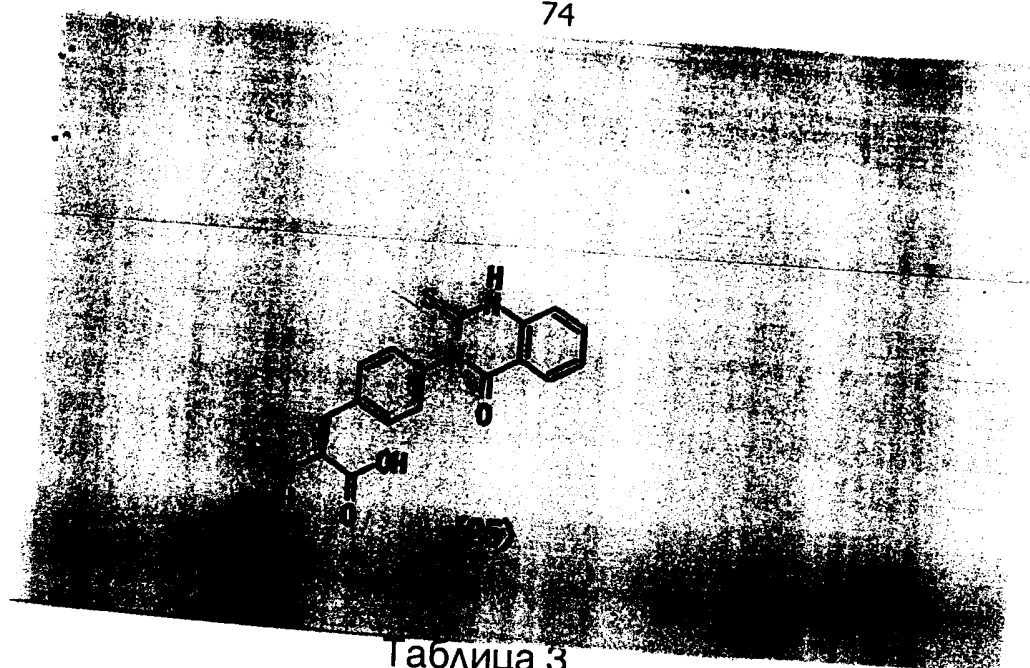


Таблица 3

При мер	R-	MS
		Намерено
		/MH+/
14	2,6-дихлоробензоил	513
15	2,6-диметилбензоил	474

Пример 16 Синтез на съединение с обща формула /26/, което има заместител/и/ съгласно Пример 16 в Таблица 4, посочени по-долу

Метод 1 Алкилиране

Алилбромид / 0.5 ммол/, диизопропилетиламин /1.0ммол/ и NMP /2 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 1 на Пример 14, /25 мг/ и взаимодействат в продължение на 16 часа. След отстраняване на разтворителя, смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Отцепване на смолата

Смолата, получена по Метод 1 се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение / 6 мг/.

MS/ESI NH⁺/ : 554

CHNO : C₂₇H₂₁C₁₂N₃O₄S

Примери 17 до 30

Съединенията, посочени в Таблица 4 са синтезирани по същата методика, като тази на Пример 16 с изключение на това, че се използва смолата, получена по Метод 1 на Пример 14 или Метод 2 на Пример 15 и съответният халид се използва в Метод 1 на Пример 16. Междувременно R₁ и R₂ са заместители в следната обща формула /26/.

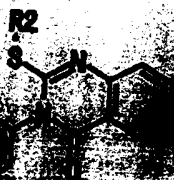


Таблица 4

При R₁
мер

R₂

MSнаме
рено
/MH⁺/

16	2,6-дихлоробензоил	алил	554
17	2,6-дихлоробензоил	етил	542
18	2,6-дихлоробензоил	метил	528
19	2,6-дихлоробензоил	изоамил	584
20	2,6-дихлоробензоил	2,6-дифлуоробензил	640
21	2,6-дихлоробензоил	2-метилбензил	618
22	2,6-дихлоробензоил	1-фенилетил	618
23	2,6-дихлоробензоил	4-метоксифенацил	662
24	2,6-диметилбензоил	метил	488
25	2,6-диметилбензоил	етил	502
26	2,6-диметилбензоил	алил	514
27	2,6-диметилбензоил	изоамил	544
28	2,6-диметилбензоил	2,6-дифлуоробензил	600
29	2,6-диметилбензоил	2-метилбензил	578
30	2,6-диметилбензоил	1-фенилетил	578

NMR данните на съединението от Пример 18 : ^1H -NMR / CDCl_3 / δ = 2.53 /3H, s/, 3.40 /2H, t, J=5.3 Hz/, 5.20 /1H, t, J=5.3 Hz/, 7.21-7.35 /6H, m/, 7.41 /1H, t, J= 7.5 Hz/, 7.50 /2H, d, J=8.7 Hz/, 7.65 /1H, d, j=8.4 Hz/, 7.76 /1H, t, j=6.90 Hz/, 8.19 /1H, t, J= 7.5 Hz/.

Пример 31 Синтез на съединение с обща формула /27/, което има заместител/и/ съгласно Пример 31 в Таблица 5, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

2-нитробензоилхлорид / 4 ммолa/, 2,6-лутидин / 8 ммолa/ и

NMP се прибавят към смолана, получена по Метод 4 на Пример 1 / 1.00 г/ и се разбърква в продължение на 16 часа. След отстраняване на разтворителя, смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Редукция на нитро група

Смолата, получена по Метод 1 / 25 мг/ се обработва съгласно Метод 4 на Пример 1 до получаването на желаната смола.

Метод 3 Циклизация през орто естер и отцепване от смелата

Триметилхлороацетат / 1 мл /, CH_3COOH / 50 μL / и NMP / 1 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 2 / 25 мг/ и се разбърква при 50°C в продължение на 16 часа. След промиване по три пъти с DMF и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение / 8 мг/.

MS/ESI NH^+ : 496

CHNO : $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{C}_{12}\text{N}_{30}$

Примери 32 до 44

Съединенията, посочени в Таблица 5, са синтезирани по същата методика, както в Пример 31 с изключение на това, че смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 или по Метод 1 на Пример 15 се използва в Метод 1 на Пример 31 и в Метод 3 на Пример 31 се използва съответния орто

эстер. Междувременно, заместителите R_1 и R_2 , посочени в Таблица 5 са заместител/и/ в общата формула /27/:

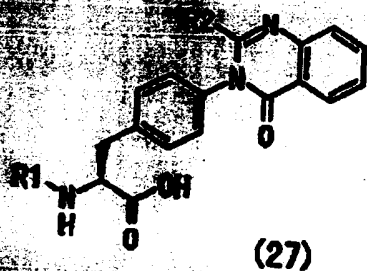


Таблица 5

При мер	R_1	R_2	MSнаме рено /MH+/ 496
31	2,6-дихлоробензоил	метил	496
32	2,6-дихлоробензоил	етил	510
33	2,6-дихлоробензоил	н.-пропил	524
34	2,6-дихлоробензоил	н.-бутил	538
35	2,6-дихлоробензоил	фенил	558
36	2,6-дихлоробензоил	метокси	512
37	2,6-дихлоробензоил	етокси	526
38	2,6-дихлоробензоил	хлорометил	530
39	2,6-диметилбензоил	метил	456
40	2,6-диметилбензоил	н.-пропил	484
41	2,6-диметилбензоил	н.-бутил	498

42	2,6-диметилбензоил	фенил	518
43	2,6-диметилбензоил	етокси	486
44	2,6-диметилбензоил	хлорметил	490

NMR данните на съединението от Пример 32 : ^1H -NMR / CDCl_3 / δ = 1.21 /3H, t, $J=7.4$ Hz/, 2.47 /2H, q, $J=7.4$ Hz/, 3.32-3.42 /2H, m/, 5.19 /1H, t, $J=5.4$ Hz/, 7.10-7.20 /2H, m/, 7.22-7.35 /4H, m/, 7.43-7.54 /3H, m /, 7.70-7.83 /2H, m/, 8.21 /1H, d, $J=7.8$ Hz/.

Пример 45 Синтез на съединение с обща формула /28/, което има заместител/и/ съгласно Пример 45 в Таблица 6, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

3-Хлоро-2-нитробензоена киселина / 210 мг, 1.04 ммол/, HOAt /141 мг, 1.04 ммол/, DIC /161 μL , 1.04 ммол/ и NMP /2 мл / се прибавят към смолана, получена по Метод 4 на Пример 1 / 200 мг/ и се разбърква в продължение на 64 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Редукция на нитро група

Смолата, получена по Метод 1 се обработва съгласно Метод 4 на Пример 1.

Метод 3 Изграждане на хиначолин-2,4-дионон пръстен

Карбонилдиимидазол / 844 мг, 5.21 ммол/ и NMP /2 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 2 и се разбъркват при 80°C в продължение на 16 часа. След промиване по три пъти с DMF и дихлорометан и сушене

при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 532

CHNO : C₂₄H₁₆C₁₃N₃O₅

Прмери 46 до 54

Съединенията, посочени в Таблица 6, са синтезирани по същата методика, както в Пример 45 с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 45 се използва съответно заместена 2-нитробензоена киселина.. Междувременно, заместителите R₁ , R₂ , R₃ и R₄, посочени в Таблица 6 са заместител/и/ в общата формула /28/:

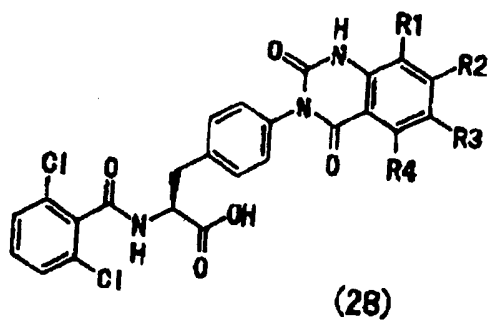


Таблица 6

При мер	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MS Наме рено/ MH ⁺ /
---------	----------------	----------------	----------------	----------------	--

45	хлоро	H-	H-	H-	532
46	метокси	H-	H-	H-	528
47	H-	H-	хлоро	H-	532
48	H-	H-	метокси	H-	528
49	H-	трифлуо рометил	H-	H-	566
50	метил	H-	H-	H-	512
51	H-	метокси	метокси	H-	558
52	H-	H-	флуоро	H-	516
53	H-	H-	H-	метил	512
54	H-	H-	H-	хлоро	532

Пример 57 Синтез на съединение с обща формула /29/, което има заместител/и/ съгласно Пример 57 в Таблица 8, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

2-Флуоро-5-нитробензоена киселина / 1.63 , 8.81 ммол/, HOAt /1.2 г, 8.81 ммол/, DIC /675 μ L, 4.36 ммол/ и NMP /25 мл / се прибавят към смолана, получена по Метод 4 на Пример 1 / 1 г/ и се разбърква в продължение на 14 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Заместване на флуорна група с амин

Изопропиламин / 400 мл / и NMP / 2мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 1 / 200 мг/ и се разбъркват 21 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 3 Изграждане на хиназолин-2,4-дионов пръстен
 Карбонилдиимидазол / 200 мг/ и транс-декахидронафтаден /2 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 2 и се разбъркват при 95°C в продължение на 15 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH+ / : 585

CHNO : C₂₇H₂₂C₁₂N₄O₇

Прмери 58 до 65

Съединенията, посочени в Таблица 8, са синтезирани по същата методика, както в Пример 57 с изключение на това, че в Метод 2 на Пример 57 се използва съответния амин. Междувременно, заместителите R посочени в Таблица 8 е заместител в общата формула /29/:

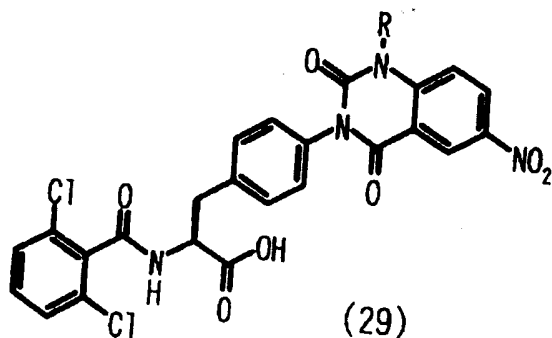


Таблица 8

При мер	R	MS
		Намерено/MH+/
57	изопропил	585
58	сек.-бутил	599
59	циклобутил	597
60	циклопентил	611
61	изобутил	599
62	циклохексилметил	639
63	метил	557
64	циклопропил	583
65	бензил	633

Пример 66 Синтез на съединение с обща формула /30/, което има заместител/и/ съгласно Пример 66 в Таблица 9, посочени по-долу

Метод 1 Заместване на флуорна група с амин

Тетрахидрофуранов разтвор на 2.0 M метиламин / 3 мл / и NMP / 2мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 1 на Пример 57/ 150 мг/ и се разбъркват 14 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Изграждане на хиначолин-2-тиоксо-4-онов пръстен

Тиокарбонилдиимидазол / 200 мг/ и транс-декахидронафтаген /2 мл/ се прибавят към смолата,

получена по Метод 1 и се разбъркват при 95°C в продължение на 15 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 573

CHNO : C₂₅H₁₈C₁₂N₄O₆ S

Прмери 67 до 69

Съединенията, посочени в Таблица 9, са синтезирани по същата методика, както в Пример 66 с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 66 се използва съответния амин. Междувременно, заместителят R посочен в Таблица 9 е заместител в общата формула /30/:

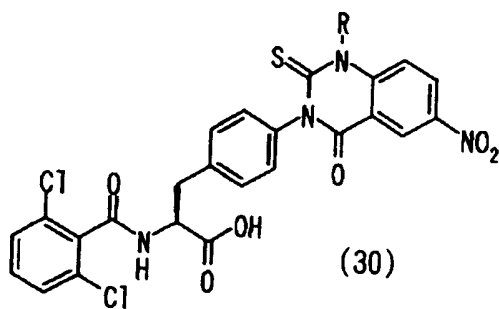


Таблица 9

При R
мер

MS
Намерено/MH⁺/

66	метил	573
67	етил	587
68	циклопропил	599
69	бензил	649

Пример 70 Синтез на съединение с обща формула /31/, което има заместител/и/ съгласно Пример 70 в Таблица 10, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

2-Амино-3,6-дихлоробензоена киселина / 845мг, 4.10 ммола/, HOAt /558 г, 4.10 ммола/, DIC /317 μ L, 2.05 ммола/ и NMP /11.5 мл / се прибавят към смолана, получена по Метод 4 на Пример 1 / 500мг/ и се разбърква в продължение на 24 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Изграждане на хиначолин-2,4-дионов пръстен

Карбонилдиимидазол / 200 мг/ и транс-декахидронафтаген /2 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 1 /200 мг/и се разбъркват при 95°C в продължение на 15 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 3 Алкилиране

Смолата, получена по Метод 2 се алкилира съгласно Метод 6 на Пример 1.

Метод 4 Отцепване от смолата

Желаното съединение се получава посредством третиране съгласно Метод 7 на Пример 1.

MS/ESI NH⁺/ : 580

CHNO : C₂₅H₁₇C₁₄N₃O₅

Примери 71 до 80

Съединенията от Примери 71 до 75 са синтезирани по същата методика, както в Пример 70 с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 70 се използва съответното производно на бензоена киселина. Същата методика от Пример 70 се повтаря в Примерите 76 до 80 с изключение на това, че не се провежда алкилирането по Метод 3 на Пример 70. Междувременно, заместителите R посочени в Таблица 10 са заместители в общата формула /31/:

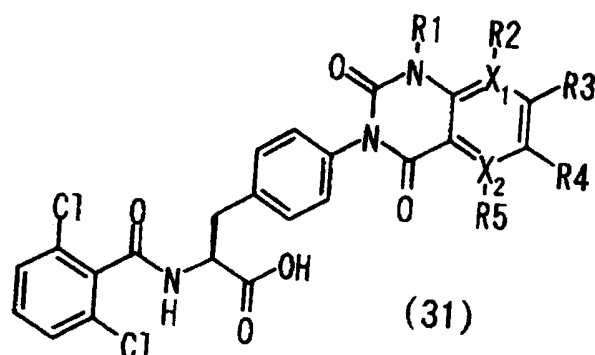


Таблица 10

При мер	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	MS Нам. /MH +/ 580
70	ме- тил	хлор	H	H	хлор	C	C	580
71	ме- тил	хлор	H	хлор	H	C	C	580
72	ме- тил	H	флуо ро	H	H	C	C	530
73	ме- тил	H	H	бром	H	C	C	591
74	ме- тил	-	H	H	H	N	C	513
75	ме- тил	-	H	H	-	N	N	514
76	H	хлор	H	H	хлор	C	C	566
77	H	хлор	H	хлор	H	C	C	566
78	H	H	флуо ро	H	H	C	C	516
79	H	-	H	H	H	N	C	499
80	H	-	H	H	-	N	N	500

Пример 81 Синтез на съединение с обща формула /32/, което има заместител/и/ съгласно Пример 81 в Таблица 11, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

Смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 се ацилира съгласно Метод 1 на Пример 70.

Метод 2 Изграждане на триазенов пръстен

Натриев нитрит / 150 мг/ и оцетна киселина / 4.5 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 1 / 90 мг/ и се разбъркват 24 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 551

CHNO : C₂₃H₁₄C₁₄N₄O₄

Примери 82 и 83

Съединенията от Примери 82 и 83, посочени в Таблица 11, са синтезирани по същата методика, както в Пример 81 с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 81 се използва съответната 2-аминобензоена киселина. Междувременно, заместителите R₁, R₂, R₃ и R₄ в Таблица 11 са заместители в общата формула /32/.

Пример 84 Синтез на съединение с обща формула /32/, което има заместител/и/ съгласно Пример 84 в Таблица 11, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране, редукция на нитро група

Ацилирането се осъществява чрез използване на смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 1 г /, 5-метокси-2-nitrobenzoic киселина / 1.62 г, 8.21 ммол /, DIC / 635 μ L, 4.11 ммол /, HOAt / 1.12 г, 8.21 ммол / и NMP / 23 мл /. След това, нитро групата се редуцира съгласно Метод 2 на Пример 31.

Метод 2 Изграждане на триазенов пръстен, отцепване от смолата

Смолата, получена по Метод 1, се третира съгласно Метод 2 на Пример 81 и след това се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаване на желаното съединение.

MS/ESI NH⁺ / : 551

CHNO : C₂₃H₁₄C₁₄N₄O₄

Примери 82 и 83

Съединенията от Примери 82 и 83, посочени в Таблица 11, са синтезирани по същата методика, както в Пример 81 с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 81 се използва съответната 2-аминобензоена киселина.

Междувременно, заместителите R₁, R₂, R₃ и R₄ в Таблица 10 са заместители в общата формула /32/.

Пример 84 Синтез на съединение с обща формула /32/, което има заместител/и/ съгласно Пример 84 в Таблица 11, посочени по-долу

MS/ESI NH⁺ / : 513

CHNO : C₂₄H₁₈C₁₂N₄O₅

Примери 85 до 89

Съединенията от Примери 85 до 89, посочени в Таблица 11, са синтезирани по същата методика, както в Пример 84 с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 81 се използва съответната 2-нитробензоена киселина. Междувременно, заместителите R_1 , R_2 , R_3 и R_4 в Таблица 11 са заместители в общата формула /32/.

Пример 90 Синтез на съединение с обща формула /32/, което има заместител/и/ съгласно Пример 90 в Таблица 11, посочени по-долу

Метод 1 Изграждане на триазенов пръстен, отцепване от смолата

Смолата, получена по Метод 2 на Пример 31 се обработва съгласно Метод 2 на Пример 81 и след това се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаване на желаното съединение.

MS/ESI NH^+ : 483

CHNO : C₂₃H₁₆C₁₂N₄O₄

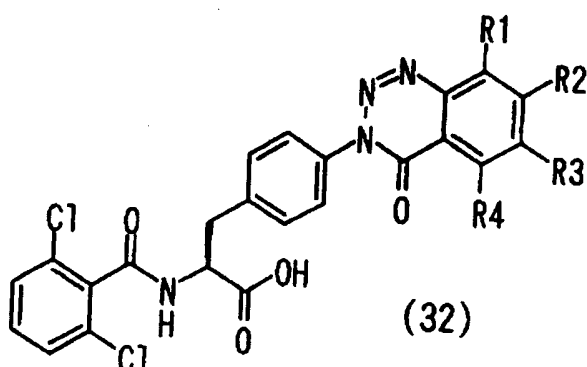


Таблица 11

При мер	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MS Наме рено/ MH+/ 551
81	хлоро	H-	H-	хлоро	551
82	хлоро	H-	хлоро	H-	551
83	H-	флуоро	H-	H-	501
84	H-	H-	метокси	H-	513
85	H-	H-	флуоро	H-	501
86	метил	H-	H-	H-	497
87	H-	H-	хлоро	H-	517
88	хлоро	H-	H-	H-	517
89	H-	H-	H-	метил	497
90	H-	H-	H-	H-	483

Пример 91 Синтез на съединение с обща формула /33/, което има заместител/и/ съгласно Пример 91 в Таблица 12, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране, редукция на нитро група

Ацилирането и редукцията на нитро група се осъществяват съгласно Метод 1 на Пример 84 при използване на смолата, получена по Метод 4 на Пример 1.

Метод 2 Циклизация през орто естер и отцепване от смолата

Тетраетоксиметан / 800 μ l , оцетна киселина /200 μ l/ и NMP /2 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 1 / 150 мг/ и се разбъркват при 55°C в продължение на 15 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH+/ : 556

CHNO : C₂₇H₂₃C₁₂N₃O₆

съединение .

MS/ESI NH+/ : 556

CHNO : C₂₇H₂₃C₁₂N₃O₆

Примери 92 до 94

Съединенията от Примери 92 до 94, посочени в Таблица 12, са синтезирани по същата методика, както в Пример 91 с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 91 се използва съответната 2-нитробензоена киселина. Междувременно, заместителите R₁, R₂, R₃ и R₄ в Таблица 12 са заместители в общата формула /33/.

Пример 95 Синтез на съединение с обща формула /33/, което има заместител/и/ съгласно Пример 95 в Таблица 12, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

2-Амино-4-флуоробензоена киселина / 636 мг, 4.10 ммол/, HOAt /558 г, 4.10 ммол/, DIC /317 μ L, 2.05 ммол/ и NMP /11.5 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 500мг/ и се разбърква в продължение на 24 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Циклизация с орто естер и отцепване от смолата
Смолата, получена по Метод 1 се циклизира съгласно Метод 2 на Пример 91 и след това желаното съединение се получава чрез обработка съгласно Метод 7 на Пример 1.

MS/ESI NH⁺/ : 544

CHNO : C₂₆H₂₀C₁₂FN₃O₅

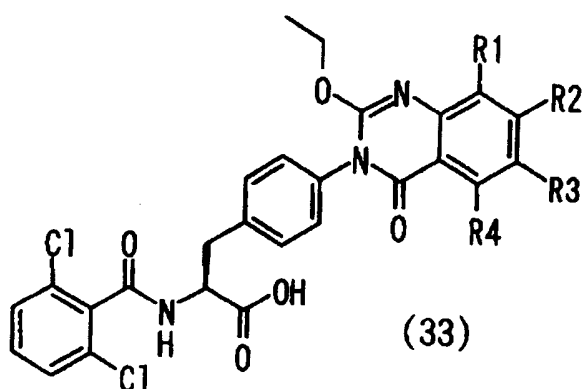


Таблица 12

При	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MS
-----	----------------	----------------	----------------	----------------	----

мер					Наме рено/ МН+ /
91	H-	H-	метокси	H-	556
92	H-	H-	флуоро	H-	544
93	H-	H-	хлоро	H-	560
94	H-	H-	H-	метил	540
95	H-	флуоро	H-	H-	544

Пример 96 Синтез на съединение с обща формула /34/, което има заместител/и/ съгласно Пример 96 в Таблица 13, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране, редукция на нитро група

Ацилирането се осъществява посредством взаимодействие на смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 1 г / с 6-метил-2-нитробензоена киселина / 1.49 г, 8.21 ммол/, DIC /635 μ l, 4.11/, HOAt /1.12 г, 8.21 ммол/ и NMP /23 мл/ в продължение на 18 часа. След това, нитро групата се редуцира съгласно Метод 2 на Пример 31.

Метод 2 Циклизация

Карбонилдиимидазол /400 мг/ и NMP / 2 мл / се прибавят към смолата, получена в Метод 1 / 200 мг/ и се разбъркват при 95°C в продължение на 15 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 3 Алкилиране

Етил йодид / 200 мл / и тетраметил гуанидин / 200 μ l/ се прибавят към смолата, получена по Метод 2 / 200 мг / и се разбъркват в продължение на 24 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 540

CHNO : C₂₇H₂₃C₁₂N₃O₅

Пример 97

Съединенията от Пимери 97, посочени в Таблица 13, са синтезирани по същата методика, както в Пример 96 с изключение на това, че в Метод 3 на Пример 96 се използва съответния халид.. Междувременно, заместителят R в Таблица 13 е заместител в общата формула /34/.

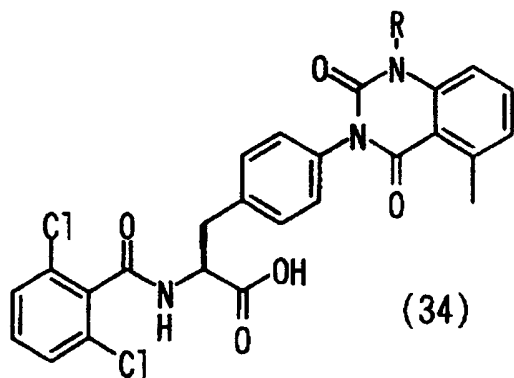


Таблица 13

Пример	R	MS /MH+/ Намерено
96	етил	540
97	бензил	602

Пример 98 Синтез на съединение с обща формула /35/, което има заместител/и/ съгласно Пример 98 в Таблица 134, посочени по-долу

Метод 1 Сулфонамидиране, редукция на нитро група
2-Нитробензенсулфонил хлорид /450 мг/, 2,6-лутидини / 450 μ l/ и дихлорометан / 10 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 400 мг/ и се разбъркват в продължение на 14 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, нитро групата се редуцира съгласно Метод 2 на Пример 31.

Метод 2 Циклизация

Карбонилдиимидазол /400 мг/ и NMP / 2 мл / се прибавят към смолата, получена в Метод 1 / 200 мг/ и се разбъркват при 95°C в продължение на 15 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 3 Алкилиране, отцепване от смолата

Метил йодид / 400 μ l / и диизопропилетиламин / 400 μ l/ и NMP / 2 мл /се прибавят към смолата, получена по Метод

2 / 200 мг / и се разбъркват в продължение на 17 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 548

CHNO : C₂₄H₁₉C₁₂N₃O₆S

Примери 99 до 103

Съединенията, посочени в Таблица 14, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 98, с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 98 се използва съответния сулфонил хлорид. Междувременно, заместителите R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ в Таблица 14 са заместители в общата формула /35/ и методиката от Пример 98 се използва в Примери 101 до 103 с изключение на това, че не се осъществява алкилирането от Метод 3 на Пример 98.

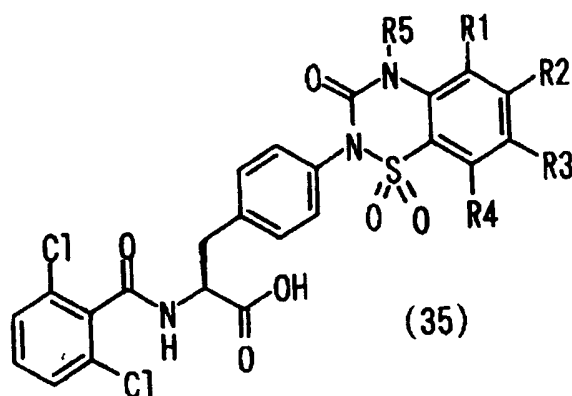


Таблица 14

При мер	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MS Нам ере но/ МН +/ 548
98	H-	H-	H-	H-	метил	548
99	H-	метокси	H-	H-	метил	578
100	H-	трифлуо рометил	H-	H-	метил	616
101	H-	H-	H-	H-	H-	534
102	H-	метокси	H-	H-	H-	564
103	H-	трифлуо рометил	H-	H-	H-	602

Пример 104 Синтез на съединение с обща формула /36/, което има заместител/и/ съгласно Пример 104 в Таблица 15, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране, изграждане на хиназолин-2,4-дионон пръстен, алкилиране и редукция на нитро група

Ацилирането се осъществява чрез използване на смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 500 мг/, 2-амино-5-нитробензоена киселина / 746 мг, 4.10 ммол/, DIC /317 μ l, 2.05 ммол/, HOAt /558 мг, 4.10 ммол/ и NMP /11.5 мл/. След това хиназолин-2,4-диононият пръстен се изгражда съгласно Метод 2 на Пример 96 и алкилирането се

осъществява в съответствие с Метод 6 на Пример 1. Понататък, нитро групата се редуцира по същия начин, както е при Метод 4 на Пример 1.

Метод 2 Ацилиране

Оцетен анхидрид /600 μ l /, пиридин /600 μ l/ и NMP /3 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 1 и се разбърква в продължение на 19 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 569

CHNO : C₂₇H₂₂C₁₂N₄O₆

Примери 105 до 107

Съединенията, посочени в Таблица 15, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 104, с изключение на това, че в Метод 2 на Пример 104 се използва съответния киселинен хлорид. Междувременно, заместителят R в Таблица 15 е заместител в общата формула /36/ и методиката от Пример 104 се използва в Примери 107 с изключение на това, че не се осъществява алкилирането от Метод 2 на Пример 104.

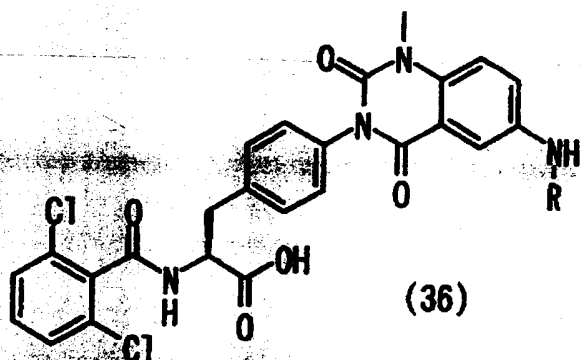


Таблица 15

Пример	R	MS
		Намерено/MH+ /
104	ацетил	569
105	метоксиацетил	599
106	пивалоил	611
107	H-	527

Пример 108 Синтез на съединение с обща формула /37/, което има заместител/и/ съгласно Пример 108 в Таблица 16, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

Смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 1 г/ се ацилира при използване на 5-флуоро-2-нитробензоена киселина / 1.63 г, 8.81 ммол/, DIC /675 μ l, 4.36 ммол/, HOAt /1.2 г, 8.81 ммол/ и NMP /25 мл/.

Метод 2 Заместване на флуорна група с амин, редукция на нитро група

Тетрахидрофуранов разтвор на 2.0M диметиламин / 3 мл/ и NMP /2 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 1 / 200 мг/ и се разбъркват в продължение на 14 часа. След промиване по три пъти с DMF и дихлорометан и сушене при понижено налягане, нитро групата се редуцира съгласно Метод 2 на Пример 31 .

Метод 3 Изграждане на хиначолин-2,4-дионон пръстен

Смолата, получена по Метод 2 се обработва съгласно Метод 2 на Пример 96 до изграждане на хиначолин-2,4-дионония пръстен.

Метод 4 Алкилиране

Трифенилфосфин / 520 мг/, метанол / 80 ul/, 40%-ен толуенов разтвор на диизопропилазодикарбоксилова киселина / 1 мл / и дихлорометан / 2 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 3 и се разбъркват в продължение на 7 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 555

CHNO : C₂₇H₂₄C₁₂N₄O₅

Примери 109 до 111

Съединенията от Примери 109 до 111, посочени в Таблица 16, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 108, с изключение на това, че в Метод 2 на Пример

108, с изключение на това, че в Метод 2 на Пример 108 се използва съответния амин. Междувременно, заместителят R в Таблица 16 е заместител в общата формула /37/

Пример 112 Синтез на съединение с обща формула /37/, което има заместител/и/ съгласно Пример 112 в Таблица 16, посочени по-долу

Метод 1 Заместване на флуорна група с амин, редукция на нитро група

Тетрахидрофуранов разтвор на 2.0M диметиламин / 3 мл/ и NMP /2 мл / се прибавят към смолата /200 мг/, получена по Метод 1 / Пример 108/ и се разбъркват в продължение на 14 часа. След промиване по три пъти с DMF и дихлорометан и сушене при понижено налягане, нитро групата се редуцира съгласно Метод 2 на Пример 31 .

Метод 3 Изграждане на хиначолин-2,4-дионон пръстен
Смолата, получена по Метод 2 се обработва съгласно Метод 2 на Пример 96 до изграждане на хиначолин-2,4-дионония пръстен.

Метод 4 Алкилиране

Метил йодид / 400 μ l/, диизопропилетиламин /400 μ l/ и NMP/ 2 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 3 /200 мг/ и се разбъркват в продължение на 17 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 569

CHNO : C₂₈H₂₇C₁₂N₄O₅

Примери 113

Съединението от Пример 113, посочено в Таблица 16, е синтезирано по същата методика, както тази в Пример 112, с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 112 се използва съответния амин. Междувременно, заместителят R в Таблица 16 е заместител в общата формула /37/ .

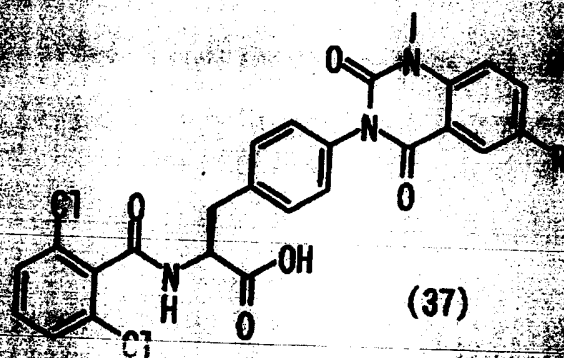


Таблица 16

Пример	R	MS
		Намерено/MH ⁺ /
108	диметиламино	555
109	етилметиламино	569
110	пиролидил	581
111	диетиламино	583
112	формула X1	569

113 формула X2

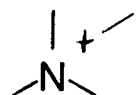
595

Формули X1 и X2 са посочени по-долу.

NMR данните за съединението от Пример 108: $^1\text{H-NMR}$ /400 MHz, DMSO-d_6 / δ 2.94 /3H, m/, 3.02 /1H, dd, $J=10.2$, 14.1 Hz/, 3.22 /1H, M, $j=4.4$, 14.1 Hz/, 3.49 /3H, s/, 4.82 /1H, m/, 7.17 /2H, d/, 7.24 /1H, d/, 7.30 /1H, m/, 7.36-7.45 /5H, m/, 9.15 /1H, d/.

$^{13}\text{C-NMR}$ /100 MHz, DMSO-d_6 / δ 30.90, 36.64, 40.77, 53.68, 109.21, 116.00, 116.22, 121.37, 128.26, 128.93, 129.90, 131.23, 131.82, 132.10, 135.23, 136.56, 137.57, 146.72, 150.38, 161.88, 163.91, 172.72.

Формула X1



Формула X2



Пример 114 Синтез на съединение с обща формула /38/, което има заместител/и/ съгласно Пример 114 в Таблица 17, посочени по-долу

Метод 1 Алкилиране

2,6-Дихлоробензилов алкохол / 531 мг/, трифенилфосфин / 786 мг/, дихлорометан /3 мл / и 40%-ен толуенов разтвор

на диизопропилазодикарбоксилска киселина / 1.5 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 5 на Пример 1 /150 мг/ и се разбъркват в продължение на 14 часа. След промиване по три пъти с вода, DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 656

CHNO : C₃₁H₂₁C₁₄N₃O₅

Примери 115 до 123

Съединенията от Примери 115 до 123, посочени в Таблица 17, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 114, с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 114 се използва съответния алкохол. Междувременно, заместителите R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ в Таблица 16 са заместители в общата формула /38/.

Пример 124 Синтез на съединение с обща формула /38/, което има заместител/и/ съгласно Пример 124 в Таблица 17, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране

Смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 150 мг/ се ацилира при използване на N-фенилантранилова киселина / 437г, 2.05 ммол/, HOAt /279 мг, 2.05 ммол/, DIC /106 μ l, 1.03 ммол/, и NMP /6 мл/.

Метод 2 Изграждане на хиначолин-2,4-дионов пръстен

Смолата, получена по Метод 1 се обработва съгласно Метод 2 на Пример 96. След изграждане на хиначолин-

2,4-дионовия пръстен, смолата се обработва съгласно
Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното
съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 574

CHNO : C₃₀H₂₁C₁₂N₃O₅

Table 16

Example R- R₁ R₂ R₃ R₄ R₅ n MS Formula (MH⁺)

109 ethylmethylamino R₁ 569

110 pyrrolidyl 581

111 diethylamino 583

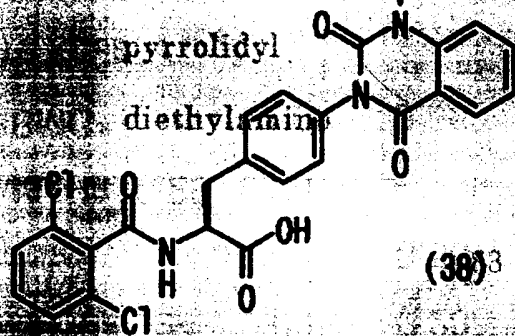


Таблица 17

Прим ер	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	MS Наме рено /MH ⁺ /
114	хлоро	H-	H-	H-	хлоро	1	656
115	H-	хлоро	хлоро	H-	H-	1	656
116	хлоро	H-	хлоро	H-	H-	1	656
117	H-	H-	хлоро	H-	H-	1	622
118	H-	H-	метил	H-	H-	1	602

119	хлоро	H-	H-	H-	H-	1	622
120	метил	H-	H-	H-	H-	1	602
121	хлоро	H-	H-	H-	флуоро	1	640
122	H-	H-	H-	H-	H-	1	588
123	H-	H-	H-	H-	H-	2	602
124	H-	H-	H-	H-	H-	0	574

Пример 125 Синтез на съединение с обща формула /39/, което има заместител/и/ съгласно Пример 125 в Таблица 18, посочени по-долу

Метод 1 Синтез на иминофосфин

Трифенилфосфин / 7.86 г/, 40%-ен толуенов разтвор на диизопропилазодикарбоксилова киселина /30 мл / и толуен / 30 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 1 г / и се разбъркват в продължение на 16 часа. След това смолата се промива по три пъти с дихлорометан десет пъти и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Синтез на карбодиимид, нуклеофилно присъединяване на амин и затваряне на пръстена

Метил 2-изоцианат бензоат /200 мг/ и дихлорометан / 1 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 1 / 100 мг/, разбъркват се в продължение на 1 час и се промиват с DMF и дихлорометан по три пъти. Циклобутиламин /600 μ l/ и NMP / 3 мл / се прибавят към получената смола и се разбъркват в продължение на 13 часа. След промиване с

DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаване на желаното съединение.

MS/ESI NH⁺/ : 551

CHNO : C₂₈H₂₄Cl₂N₄O₄

Примери 126 до 130

Съединенията, посочени в Таблица 18, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 125, с изключение на това, че в Метод 2 на Пример 125 се използва съответния амин. Междувременно, заместителят R в Таблица 18 е заместител в общата формула /39/.

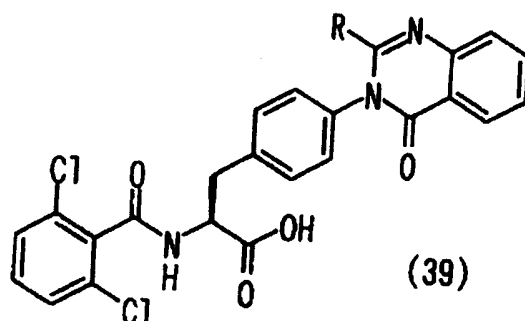


Таблица 18

Пример	R-	MS
		Намерено/MH ⁺ /
125	циклобутиламино	551
126	изобутиламино	553
127	изопропиламино	539

128	диметиламино	525
129	етилметиламино	539
130	азетидино	537

Пример 131 Синтез на съединение с обща формула /40/, което има заместител/и/ съгласно Пример 131 в Таблица 18, посочени по-долу

Метод 1 Заместване на флуорна група с амин

Тетрахидрофуранов разтвор на 2.0М метиламин / 3 мл/ и NMP /2 мл / се прибавят към смолата, получена по Метод 1 на Пример 57 / 150 мг/ и се разбъркват в продължение на 14 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане.

Метод 2 Затваряне на пръстена с тионил хлорид

Триазол / 250 мг /, тионил хлорид /80 μ l/, дихлорометан / 1 мл / и диизопропилетиламин / 400 μ l/ се прибавят към смолата, получена по Метод 1 и се разбъркват в продължение на 15 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH+ / : 576

CHNO : C₂₄H₁₈C₁₂N₄O₇ S

Примери 132 и 133

Съединенията, посочени в Таблица 18, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 131, с изключение

на това, че в Метод 1 на Пример 131 се използва съответния амин. Междувременно, заместителят R в Таблица 18 е заместител в общата формула /40/ .

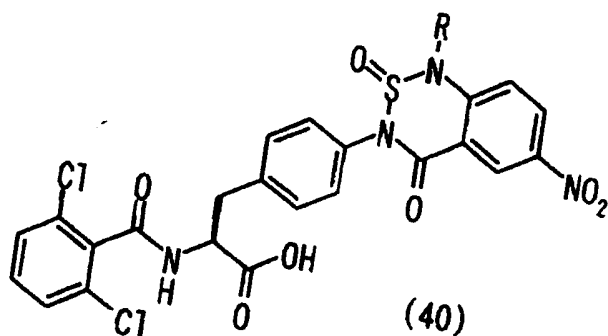


Таблица 18

Пример	R-	MS
		Намерено/MH+ /
131	метил	576
132	етил	590
133	бензил	652

Пример 134 Синтез на съединение с обща формула /41/, което има заместител/и/ съгласно Пример 134 в Таблица 19, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране, отстраняване на Fmoc група

Ацилирането се осъществява чрез взаимодействие на смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 / 500 мг/с Fmoc- β-аланин / 810 мг, 2.60 ммол/, DIC /200 μ l, 1.30

ммола/, HOAt / 351 мг, 2.60 ммола/ и NMP /10 мл / в продължение на 18 часа и след това Fmoc групата се отстранява съгласно Метод 2 на Пример 1.

Метод 2 Затваряне на пръстена с карбонилдиимидазол
Карбонилдиимидазол / 400 мг /, и NMP /2мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 1 и се разбъркват в продължение на 3 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане. Понататък се прибавя NMP /2мл/ към получената смола и се разбърква при 95°C в продължение на 15 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното съединение .

MS/ESI NH+/ : 450

CHNO : C₂₀H₁₇C₁₂N₃O₅

Пример 135 Синтез на съединение с обща формула /41/, което има заместител/и/ съгласно Пример 135 в Таблица 19, посочени по-долу

Метод 1 2-нитросулфониране, алкилиране

2-нитросулфонил хлорид /176 мг/, 2,6-лутидин /184 μ l/ и дихлорометан / 4 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 1 на Пример 134 / 250 мг/ и се разбъркват при 4°C в продължение на 16 часа. След промиване по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и сушене при понижено налягане, получената смола се обработва съгласно Метод 4 на Пример 108.

Метод 2 Отстраняване на 2-нитросулфонилна група
2-меркаптоетанол / 600 μ l/, диазабициклоундецен /300 μ l/
и NMP / 3 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод
1 и се разбъркват в продължение на 1 час. След това
смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и
дихлорометан и се суши при понижено налягане

Метод 3 Затваряне на пръстена с карбонилдиимидазол
Карбонилдиимидазол / 500 мг /, и дихлорометан /2.5 мл/
се прибавят към смолата, получена по Метод 2 и се
разбъркват в продължение на 10 часа. След това смолата
се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и
се суши при понижено налягане. Понататък, калиев
карбонат / 200 мг / и NMP /1 мл/ се прибавят към
получената смола и се разбъркват при 95°C в
продължение на 17 часа. След промиване по три пъти с
вода, DMF, метанол и дихлорометан и сушене при
понижено налягане, смолата се обработва съгласно
Метод 7 на Пример 1 до получаването на желаното
съединение .

MS/ESI NH⁺/ : 464

CHNO : C₂₁H₁₉C₁₂N₃O₅

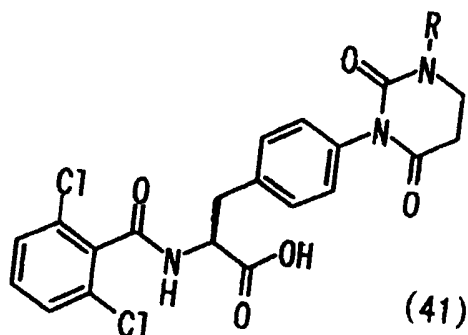


Таблица 19

Пример	R-	MS
		Намерено/MH+ /
134	H-	450
135	метил	464

Пример 136 Синтез на съединение с обща формула /73/, което има заместител/и/ съгласно Пример 136 в Таблица 20, посочени по-долу

Метод 1 Ацилиране, отстраняване на O-ацилна група
 Салицилова киселина / 74 мг, 0.535 ммолa/, PyBOP / 278 мг, 0.535 ммолa/, HOAt /120 мг, 0.89 ммолa/, DIEA /0.186 мл, 1.068 ммолa/ и DMF /3.6 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 и се разбъркват в продължение на 19 часа. След това, смолата се промива с DMF, метанол и дихлорометан по осем пъти и към

получената смола се прибавя 30%-ен етаноламин / DMF / 5 мл / и се разбърква 4 часа. Смолата пак се промива с DMF, метанол и дихлорометан по осем пъти.

Метод 2 Затваряне на пръстена с карбонилдиимидазол, отцепване от смолата

Карбонилдиимидазол / 98 мг /, и дихлорометан /6 мл/ се прибавят към смолата, получена по Метод 1 / 50 мг/, разбъркват се в продължение на 1 часа и се промива с дихлорометан пет пъти. Понататък, прибавя се дихлорометан / 4 мл / към получената смола, разбърква се при стайна температура в продължение на 3 часа и се промива с дихлорометан пет пъти. След това желаното съединение се получава посредством отцепване от смолата и пречистване чрез BETX по начина, описан в Метод 7 на Пример 1 / 3 мг/.

MS/ESI NH⁺/ : 499

CHNO : C₂₄H₁₆CL₂N₂O₆

Пример 137 до 144

Съединенията, посочени в Таблица 20, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 136, с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 136 се използва съответната салицилова киселина.. Междувременно, заместителите R₁, R₂, R₃ в Таблица 20 са заместители в общата формула /73/ .

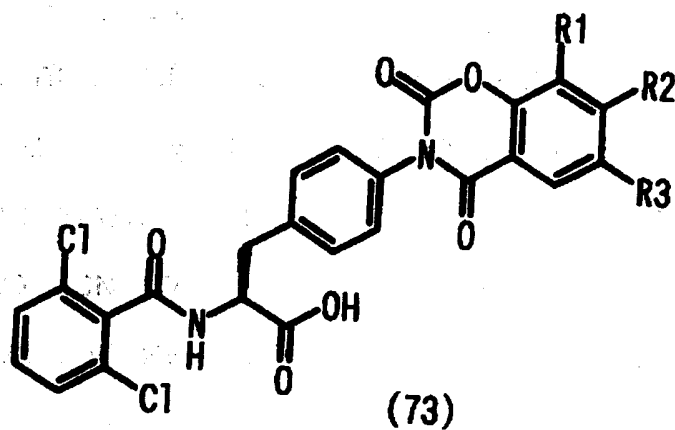


Таблица 20

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	MS намерено/ MH ⁺ /
136	H	H	H	499
137	-CH=CH-	CH=CH-	H	549
138	H	H	CHO	527
139	H	OCH ₃	H	529
140	OH	H	H	515
141	H	OH	H	515
142	H	NH ₂	H	514
143	H	H	Cl	533
144	H	H	F	517

Пример 145 Синтез на съединения със следната обща формула /74/

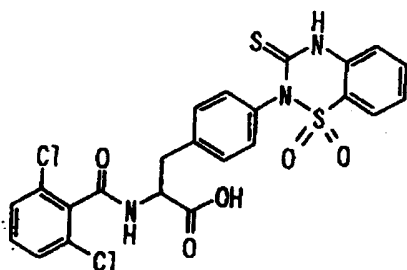
Метод 1 Затваряне на пръстена с тиокарбонилдиимидазол
 Тиокарбонилдиимидазол / 500 мг/ и дихлорометан / 2.5 мл / се прибавят към получената по Метод 1 на Пример 98, смола, и се разбъркват при стайна температура в продължение на 16 часа. След това смолата се промива по три пъти с DMF, метанол и дихлорометан и се суши при понижено налягане

Метод 2 Отцепване от смолата

Смолата, получена по Метод 1 / 100 мг/ се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаване на 1.2 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH⁺/ : 550

CHNO : C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₅S₂



(74)

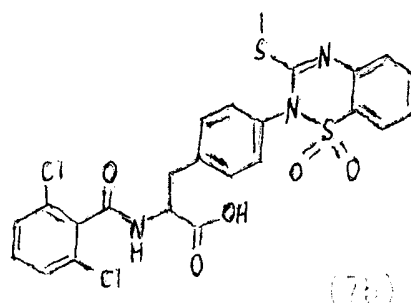
Пример 146 Синтез на съединения със следната обща формула /75/

Метилиране и отцепване от смолата

Диизопропилетиламин /200 μ l/, метил йодид /100 μ l/ и NMP /3 мл / се прибавят към 100 мг от смолата, получена по Метод 1 /Пример 145/ и се разбъркват при стайна температура в продължение на 16 часа. След промиване с метанол, DMF и дихлорометан по три пъти и сушене при понижено налягане, смолата се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаване на 13 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH^+ / : 564

CHNO : $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_{12}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$



Пример 147 Синтез на съединение със следната обща формула /76/, което има заместителите от Пример 147, посочени в Таблица 21

Смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 се приготвя за изходен материал. 500 мг 2-нитробензилбромид, 500 μ l диизопропилетиламин и 5 мл NMP се прибавят към 100 мг от споменатата смола и се разбъркват при стайна температура в продължение на 12 часа. След отстраняване на реакционния разтворител,

смолата се промива с дихлорометан, NMP и дихлорометан по три пъти. NMP /0.5 мл/ .C₂H₅OH / 3 мл / разтвор на SnCl₂.H₂O / 1.5 г/ се прибавя към получената смола и взаимодейства в продължение на 16 часа. Реакционният разтворител се отстранява и смолата се промива по три пъти с NMP и дихлорометан. Понататък, 200 мг 2- нитробензен сулфонил хлорид, 400 µl 2,6- лутидин и 2 мл дихлорометан се прибавят към получената смола и взаимодейства при 0°C в продължение на 24 часа. След отстраняване на реакционния разтворител, смолата се промива с дихлорометан, NMP и дихлорометан по три пъти. 200 µl метил йодид, 0.5 г калиев карбонат и 7.5 мл NMP се прибавят към сулфонамидната смола и се разклащат при 45°C в продължение на 24 часа. След отстраняване на реакционния разтворител, смолата се промива с дихлорометан, NMP и дихлорометан по три пъти. 200 µl диазабициклоундецен, 400 µl 2- меркаптоетанол и 500 µl NMP се прибавят към получената смола и се разбъркват при стайна температура в продължение на 24 часа. След това, реакционният разтворител се отстранява и смолата се промива с дихлорометан, NMP и дихлорометан по три пъти. Понататък, 500 мг карбонилдиимидазол и 4 мл дихлорометан се прибавят към получената смола и се разклащат при 50°C в продължение на 24 часа. След това, реакционният разтворител се отстранява и смолата се

промива с дихлорометан, NMP и дихлорометан по три пъти и се суши при понижено налягане. Получената смола се обработва с 100 %-тна трифлуороцетна киселина в продължение на 1 час и смолата се филтрува. Полученият филтрат се концентрира и пречиства чрез BETX обратна фаза /SYMMETRY 19*50 mm мобилна фаза вода:ацетонитрил, като и двата съдържат 0.1 % TFA / до получаването на 0.9 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH+/ : 498, 500

CHNO : C₂₅H₂₁C₁₂N₃O₄

Пример 148 Синтез на съединение със следната обща формула /76/, което има заместители съгласно Пример 148, посочени в Таблица 21

Смолата, използвана като изходен материал, се получава по същия начин, както в Пример 147. Използва се тиокарбонилдиимидазол на мястото на карбонилдиимидазол в Пример 147 до получаването на 0.8 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH+/ : 514, 516

CHNO : C₂₅H₂₁C₁₂N₃O₃S

Пример 149 Синтез на съединение със следната обща формула /76/, което има заместителите от Пример 149, посочени в Таблица 21

Смолата, получена по Метод 4 на Пример 1 се приготвя за изходен материал. 500 мг 2-нитробензилбромид, 500 µl диизопропилетиламин и 5 мл NMP се прибавят към 100 мг от споменатата смола и се

разбъркват при стайна температура в продължение на 12 часа. След отстраняване на реакционния разтворител, смолата се промива с дихлорометан, NMP и дихлорометан по три пъти. NMP /0.5 мл/ .C₂H₅OH / 3 мл / разтвор на SnCl₂.H₂O / 1.5 г/ се прибавя към получената смола и взаимодейства в продължение на 16 часа. Реакционният разтворител се отстранява и смолата се промива по три пъти с NMP и дихлорометан. Понататък, 500 мг карбонилдиимидазол и 4 мл дихлорометан се прибавят към получената смола и се разклащат при 50°C в продължение на 24 часа. След това, реакционният разтворител се отстранява и смолата се промива с дихлорометан, NMP и дихлорометан по три пъти и се суши при понижено налягане. Получената смола се обработва с 100 %-тна трифлуороцетна киселина в продължение на 1 час и смолата се филтрува. Полученият филтрат се концентрира и пречиства чрез BETX обратна фаза /SYMMETRY 19*50 mm мобилна фаза вода:ацетонитрил, като и двата съдържат 0.1 % TFA / до получаването на 0.9 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH+/ : 484, 486

CHNO : C₂₄H₁₉C₁₂N₃O₄

Пример 149 Синтез на съединение със следната обща формула /76/, което има заместителите от Пример 149, посочени в Таблица 21

Пример 150 Синтез на съединение със следната обща формула /76/, което има заместителите от Пример 150, посочени в Таблица 21

1.6 мг от желаното съединение се синтезират по методиката съгласно Пример 149 чрез използване на 2-флуоро-6-нитробензил бромид.

MS/ESI NH⁺ / : 502, 504

CHNO : C₂₄H₁₈C₁₂FN₃O₄

Примери 151 до 159

Съединенията, посочени в Таблица 21, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 147, с изключение на това, че в синтетичния процес на Пример 147 се използва съответното алкилиращо средство. Междувременно, заместителите R₁, RA1, RA2, RA₃ и RA₄ в Таблица 21 са заместители в общата формула /76/.

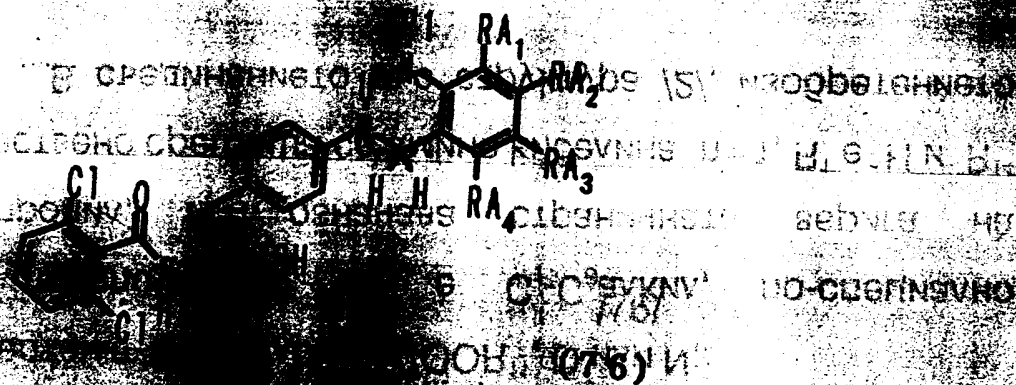


Таблица 21

Пр им ер	U	R ₁	RA ₁	RA ₂	RA ₃	RA ₄	MS Намер ено/M H+/ 498,50 0 514,51 6 484,48 6 502,50 4 512,51 4 526,52 8 540,54 2 526,52 8 540,54 2 540,54 2
14 7	CO	метил	H	H	H	H	
14 8	CS	метил	H	H	H	H	
14 9	CO	H	H	H	H	H	
15 0	CO	H	H	H	H	F	
151	CO	етил	H	H	H	H	
15 2	CO	н.-пропил	H	H	H	H	
15 3	CO	н.-бутил	H	H	H	H	
15 4	CO	изо-пропил	H	H	H	H	
15 5	CO	сек.-бутил	H	H	H	H	
15 6	CO	сек.-бутил	H	H	H	H	

15	CO	2-фенилетил	H	H	H	H	588,59
7							0
15	CO	бензил	H	H	H	H	574,57
8							6
15	CO	2,6-дифлуоро	H	H	H	H	610,61
9		бензил					2

Пример 160 Синтез на хидрохлорид на метилестер на
/2S/-2-амино-3-[4-/1-метил-2,4-диоксо-1,3-
дихидрохиназолин-3-ил/фенил] пропионова киселина

Метод 1 Синтез на хидрохлорид на метилестер на 4-
нитрофенилаланин

1.49 мл тионилхлорид и 25 мл метанол се смесват, охлажда се в баня от сух лед-ацетонитрил и към тях се прибавят 2 г Вос-Phe/4-NO₂/-ОН . След разбъркване в продължение на 1 час, разтворът се затопля до стайна температура и се разбърква в продължение на още два и половина часа. Реакционният разтворител се концентрира при понижено налягане до получаването на 1.83 г от желаното съединение под формата на бял прах.

MS/ESI NH⁺/ : 225

CHNO : C₁₀H₁₂N₂O₄ HCl

Метод 2 Синтез на метилестер на N-тетичен
бутоксикарбонил-4-нитрофенилаланин

521 мг хидрохлорид на метилестера на 4-
нитрофенилаланин , получен по Метод 1, се разтваря в
разтвор на 554 µl триетиламин в 10 мл тетраhydroфуран и

при охлаждане с лед към него се прибавят 480 мг $\text{Voc}/_2\text{O}$. След пет минути ледената баня се отстранява и разтворът се разбърква в продължение на четири и половина часа. Към реакционната смес се прибавя етил ацетат / 15 мл / и се промива съответно с 10%-ен воден разтвор на лимонена киселина, вода и наситен воден разтвор на NaCl . След сушене на етилацетатния слой, разтворът се концентрира при понижено налягане до получаването на 735 мг от желаното съединение.

MS/ESI $\text{NH}^+/\text{ : 325}$

CHNO : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_{206}$

Метод 3 Синтез на метилестер на /2S/ -2-третичен бутоксикарбониламино-3-/4-аминофенил/пропионова киселина

648 мг от метилестера на N- третичен бутоксикарбонил-4-нитрофенилаланин, получен по Метод 2, се разтварят в 20 мл етанол и се прибавят 150 мг 5%-ен Pd/C , и разтворът се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа във водородна атмосфера / 1 атм./ . След филтруване през Целит, полученият продукт се пречиства през колона със силикагел / хексан: етил ацетат; 4:1 $\rightarrow$ 2:1/ до получаване на 441 мг от желаното съединение.

MS/ESI $\text{NH}^+/\text{ : 295}$

CHNO : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_{204}$

Метод 4 Синтез на метилестер на /2S/-2- третичен бутоксикарбониламино-3-[4-/2,4-диоксо-1,3-дихидрохиназолин-3-ил/фенил] пропионова киселина

683 мг метилестер на /2S/ -2-третичен бутокси карбониламино-3-/4-аминофенил/пропионова киселина, получен по Метод 3, се разтваря в 20 мл ацетонитрил и се прибавят 412 мг метил 2-изоцианобензоат и сместа се разбърква при 70°C в продължение на шестнадесет и половина часа. След охлаждане до стайна температура, полученият прах се отделя чрез филтруване и се суши до получаването на 588 мг от желаното съединение под формата на бял прах.

MS/ESI NH+/: 440

CHNO : C₂₃H₂₅N₃O₆

Метод 5 Синтез на метилестер на /2S/-2- третичен бутоксикарбониламино-3-[4-/1-метил-2,4-диоксо-1,3-дихидрохиназолин-3-ил/фенил] пропионова киселина

1.0 г метилестер на /2S/-2- третичен бутоксикарбониламино-3-[4-/2,4-диоксо-1,3-дихидрохиназолин-3-ил/фенил] пропионовата киселина, получен по Метод 4, се разтваря в 20 мл N,N-диметилформамид и се прибавят 378 мг калиев карбонат и 0.284 мл йодометан и се разбъркват в продължение на 1 час. Към реакционния разтворител допълнително се прибавят 70 мл етил ацетат и се промива с вода и наситен разтвор на NaCl. След сушене на етилацетатния слой, разтворителят се концентрира при понижено налягане до получаването на 1.04 г от желаното съединение под формата на жълт прах.

MS/ESI NH⁺/ : 454

CHNO : C₂₄H₂₇N₃O₆

Метод 6 Синтез на хидрохлорида на метилестер на /2S/-2-амино-3-[4-/1-метил-2,4-диоксо-1,3-дихидрохиназолин-3-ил/фенил] пропионова киселина

500 мг метилестер на /2S/-2- третичен бутоксикарбониламино-3-[4-/1-метил-2,4-диоксо-1,3-дихидрохиназолин-3-ил/фенил] пропионовата киселина, получен по Метод 5, се разтваря в 11 мл диоксанов разтвор на 4N- на солна киселина и се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Реакционният разтворител се концентрира при понижено налягане до получаването на 426 мг от желаното съединение под формата на бял прах.

MS/ESI NH⁺/ : 354

CHNO : C₁₉H₁₉N₃O₄ HCl

Пример 161 Синтез на съединение със следната обща формула /77/, което има заместителите от Пример 161, посочени в Таблица 22

Смес на 88.2 мг 2-хлоро-6-метил бензоена киселина, 99.1 мг 1-/3-диметиламинопропил/-3-етилкарбодиимид хидрохлорид, 79.1 мг 1- хидроксибензотриазол .монохидрат, 107 µl триетиламин, 100 мг хидрохлорид на метилестер на /2S/-2- амино-3-[4-/1-метил-2,4-диоксо-1,3-дихидрохиназолин-3-ил/фенил] пропионова киселина и 1 мл дихлорометан се разбърква при 45⁰ C в продължение

на една нощ. Сместа се пречиства съответно с хроматография върху силикагел / хексан-етил ацетат / и BETX обратна фаза, до получаването на желаното съединение.

MS/ESI NH⁺/ : 506

CHNO : C₂₇H₂₄N₃O₅ Cl

Пример 162 Синтез на съединение със следната обща формула /77/, което има заместителите от Пример 162, посочени в Таблица 22

Смес на 20 мг от метилестера, получен в Пример 161, 2 мг литиев хидроксид-монохидрат, 1 мл тетраhydroфуран и 0.2 мл вода се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. След прибавяне на 1M-на солна киселина и неутрализиране на разтвора, разтворителят се изпарява. Желаното съединение / 6.0 мг/ се получава посредством пречистване с BETX -обратна фаза.

MS/ESI NH⁺/ : 492

CHNO : C₂₆H₂₂N₃O₅ Cl

Примери 163, 166, 168, 170, 172, 174 и 176

Синтез на съединението с обща формула /77/, което има заместители на съответните Примери от Таблица 22

Желаното съединение се получава по същия начин, както в Пример 161, с изключение на това, че в процеса на синтез съгласно Пример 161 2-хлоро-6-метил бензоената киселина се замества със съответната карбоксилова киселина. Виж Таблица 22.

Пример 164, 165, 169, 171, 173 и 175

Синтез на съединението с обща формула /77/, което има заместители на съответните Примери от Таблица 22

Желаното съединение се получава по същия начин, както в Пример 162, с изключение на това, че се използва съответния метилестер. Виж Таблица 22.

Пример 177 Синтез на съединението с обща формула /77/, което има заместител на съответния Пример от Таблица 22

Метилестера се получава по същия начин както в Пример 161 с изключение на това, че 2-хлоро-6-метил бензоената киселина се замества с 2,6-дихлороцинамова киселина в синтетичния метод на Пример 161. След това желаното съединение се получава по същия начин както в Пример 162 с изключение на това, че се използва получения по-горе метилестер. Виж Таблица 22.

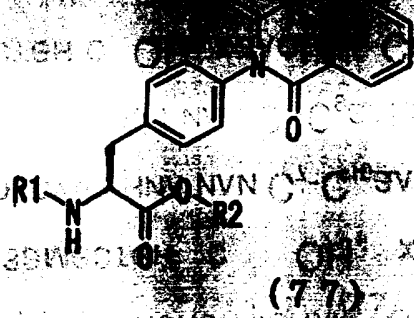


Таблица 22

При мер	R ₁ -	R ₂ -	MS Намерено /MH+/
161	2-хлоро-6-метилбензоил	метил	506 /MH+/
162	2-хлоро-6-метилбензоил	H	492 /MH+/
163	2-хлоро-6- трифлуорометилбензоил	метил	560 /MH+/
164	2-хлоро-6- трифлуорометилбензоил	H	544 /MH-/
165	2-хлоро-6-бромобензоил	H	556 /MH+/
166	2-хлоро-6-бромобензоил	метил	570 /MH+/
167	2-хлоро-6- флуоробензоил	H	496 /MH+/
168	2-хлоро-6- флуоробензоил	метил	510 /MH+/
169	3,5- дихлороизоникотиноил	H	513 /MH+/
170	3,5- дихлороизоникотиноил	метил	527 /MH+/
171	2,6-дихлоро-3- метилбензоил	H	526 /MH+/
172	2,6-дихлоро-3- метилбензоил	метил	540 /MH+/
173	2,4,6-трихлоробензоил	H	546 /MH+/
174	2,4,6-трихлоробензоил	метил	560 /MH+/

175	2,6-дихлоро-3- нитробензоил	H	557 /MH+/
176	2,6-дихлоро-3- нитробензоил	метил	588 /M+NH ₄ +/
177	2,6-дихлороцинамоил	H	538 /MH+/

Пример 178 Синтез на съединение със следната обща формула /78/, което има заместителите от Пример 178, посочени в Таблица 23

Метод 1 2-нитросулфониране, метилиране

Смолата, получена по Метод 1 на Пример 104 се 2-нитросулфонира и метилира съгласно Метод 4 на Пример 112.

Метод 2 Отстраняване на 2-нитросулфонилна група

Смолата, получена по Метод 1, се обработва съгласно Метод 2 на Пример 135 и 2-нитросулфонилната група се отстранява. Желаното съединение се получава съгласно Метод 7 на Пример 1.

MS/ESI NH⁺ / : 541

CHNO : C₂₆H₂₂C₁₂N₄O₅

Пример 179 Синтез на съединение със следната обща формула /78/, което има заместител от Пример 179, посочен в Таблица 23

Желаното съединение се получава по същия начин както в Пример 178, с изключение на това , че в Метод 1 на Пример 178 се използва етил бромид.

MS/ESI NH⁺/ : 555

CHNO : C₂₇H₂₄C₁₂N₄O₅

Междувременно, R в Таблица 23 е заместител в следната обща формула /78/:

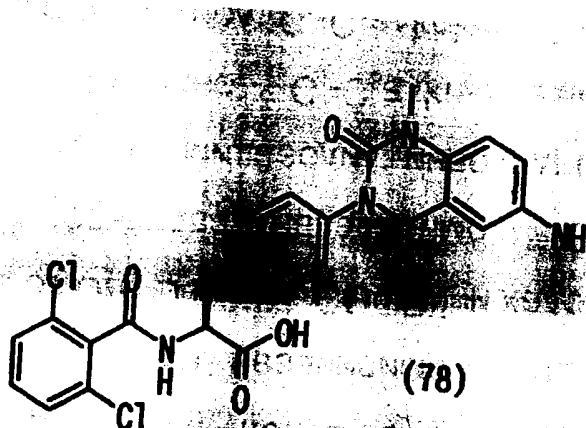
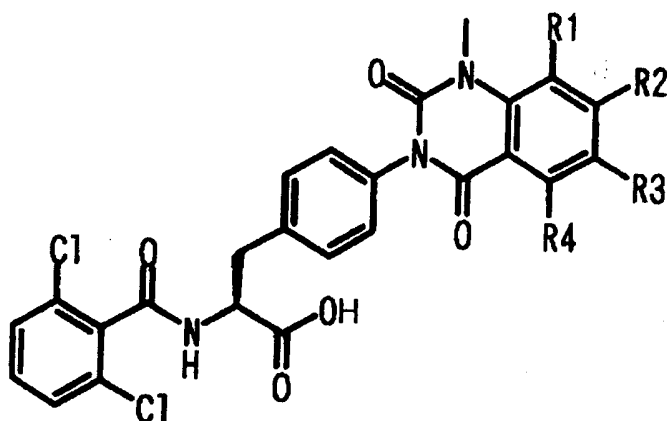


Таблица 23

Пример	R	MS намерено /MH ⁺ /
178	метил	541
179	етил	555

Примери 180 до 189

Съединенията, посочени в Таблица 24 по-долу, са синтезирани по същата методика, както тази в Пример 45, с изключение на това, че в Метод 1 на Пример 45 се използва съответната заместена 2-нитробензоена киселина, и Метод 6 и Метод 7 на Пример 1. Междувременно, заместителите R₁, R₂, R₃ и R₄ в Таблица 24 са заместители в общата формула /79/.



(79)

Таблица 24

При мер	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MSНаме рено /MH ⁺ /
180	метокси	H	H	H	542
181	H	H	H	метил	526
182	хлоро	H	H	H	546
183	H	H	хлоро	H	546
184	H	H	метокси	H	542
185	H	трифлуо рометил	H	H	580
186	метил	H	H	H	526
187	H	H	H	хлоро	546
188	H	метокси	метокси	H	572
189	H	H	флуоро	H	530

NMR данните на съединение от Пример 180: ¹H-NMR/CDCl₃/
 δ =3.22-3.48 / 2H, m/, 3.83 /3H. s/, 3.93 /3H, s/, 5.16-5.23

/1H, m/, 7.16 /2H, d, J= 7.8 Hz/, 7.19-1.34 /6H, m/, 7.44 /2H, d, J= 8.7 Hz/, 7.84 /1H, dd, J=2.4, 6.6 Hz/.

Пример 190 Синтез на съединение със следната обща формула /80/, което има заместител от Пример 190, посочен в Таблица 25

Съединението / 3.2 мг/ с обща формула /23/, което има заместител от Пример 1, в Таблица 1, се суспендира в смесен разтвор на метанол / 73 μ l/ и толуен /224 μ l/ и към сместа се прибавя 2M-ен хексанов разтвор на триметилсилил диазометан /73 μ l/. След 30 минути, реакционният разтворител се концентрира при понижено налягане до получаване на 3 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH⁺/ : 526

CHNO : C₂₆H₂₁C₁₂N₃O₅

Пример 191 Синтез на съединение със следната обща формула /80/, което има заместител от Пример 191, посочен в Таблица 25

Съединението / 72.7 мг/ с обща формула /79/, което има заместител съгласно Пример 183 в Таблица 24, се разтваря в смесен разтвор на дихлорометан / 10 мл/ и изопропанол / 0.2 мл/. 1-/3-диметиламинопропил-/3-етилкарбодиимид хидрохлорид /26 мг/ и 4-диметиламинопиридин / 26.2 мг/ се прибавят и се разбъркват. След разбъркване в продължение на 18 часа, се прибавя 1N-на солна киселина и разтворът се екстрахира с етил ацетат. Водният слой допълнително се екстрахира с етил ацетат и се смесва с по-рано

екстрахирания слой, и се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и с наситен воден разтвор на натриев хлорид. След това, органичният слой се суши с безводен натриев сулфат и се концентрира при понижено налягане. Полученият продукт се пречиства чрез високо-ефективно течно хроматография / вода. ацетонитрил/ до получаването на 10 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH⁺/ : 588

CHNO : C₂₈H₂₄C₁₃N₃O₅

Пример 192 Синтез на съединение със следната обща формула /80/, което има заместител от Пример 192, посочен в Таблица 25

Съединението / 12 мг/ с обща формула /37/, което има заместител съгласно Пример 111 в Таблица 16, се разтваря в метанол /0.5 мл/, охладен до -78⁰C и се прибавя тионил хлорид / 0.04 мл/. След това, реакционният разтворител се концентрира при понижено налягане до получаването на 12 мг от желаното съединение.

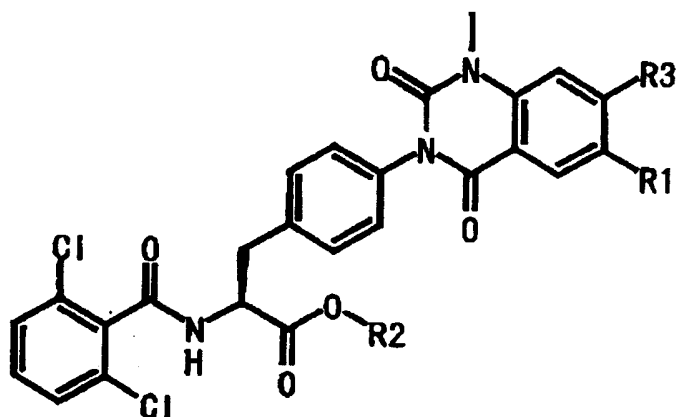
MS/ESI NH⁺/ : 597

CHNO : C₃₀H₃₀C₁₂N₄O₅

Примери 193 до 202

Съединенията, посочени по-долу, са синтезирани при използване на карбоксилова киселина, описана в съответния Пример като изходен материал. Във връзка с това, съединенията от Примери 193 до 195 и 201 са синтезирани по същия начин както в Пример 191 с изключение на това, че се използва подходящ алкохол.

Съединенията от Пример 196 до 200 и 202 са синтезирани по същия начин както в Пример 192. Междувременно, R_1 , R_2 , R_3 в Таблица 25 са заместители в следната обща формула /80/:



(80)

Таблица 25

Пример	R_1	R_2	R_3	MS Намерено /MH+/
190	H	метил	H	526
191	хлоро	изопропи л	H	588
192	диетилам ино	метил	H	597
193	H	етил	H	540
194	H	изопропи л	H	554
195	метокси	етил	H	570

196	диметила мино	метил	H	569
197	етиламин о	метил	H	569
198	метилами но	метил	H	555
199	етилметил амино	метил	H	583
200	амино	метил	H	541
201	хлоро	етил	H	574
202	H	метил	флуоро	544

NMR данни на съединението от Пример 196:

$^1\text{H-NMR}$ /400 MHz, DMSO- d_6 / δ 2.94 /3H, m/, 3.02 /1H, m/, 3.22 /1H, m/, 3.58 /3H, s/, 3.70 /3H, s/, 4.82 /1H, m/, 7.18-7.47 /10 H, m/, 9.28 /1H, d/. $^{13}\text{C-NMR}$ /100 MHz, DMSO- d_6 / δ 30.88, 36.37, 40.75, 52.28, 53.66, 109.17, 116.22, 121.35, 128.32, 128.99, 129.88, 131.36, 131.79, 132.07, 135.35, 136.35, 137.21, 146.74, 150.37, 161.89, 163.99, 171.72.

Пример 203

Синтез на съединение със следната обща формула /81/

Метод 1 Ацилиране

Смолата, получена по Метод 4 в Пример 1, се ацилира чрез използване на цис-2-[9-флуоренилметилоксикарбонил/амино -1-циклохексан

карбоксилова киселина /274 мг/, DIC /0.058 мл/, HOAt /101 мг/ и NMP /2.5 мл/.

Метод 2 Отстраняване на 9-флуоренилметилоксикарбонилна група

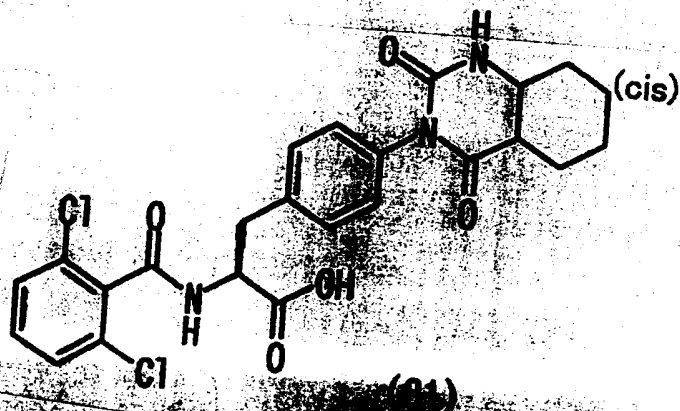
Смелата, получена по Метод 1, се разбърква в 20%-ен разтвор на пиперидин в NMP в продължение на 10 минути и се промива с NMP, метанол и дихлорометан по четири пъти.

Метод 3 Циклизация, отцепване от смолата

Смолата, получена по Метод 2, се обработва по същия начин както по Метод 2 на Пример 96 и след това се обработва съгласно Метод 7 на Пример 1 до получаваенето на желаното съединение.

MS/ESI NH⁺/ : 504

CHNO : C₂₄H₂₃C₁₂N₃O₅



Примери 205 до 206

Съединенията от следната обща формула /82/, чиито заместител е посочен в Таблица 26, са синтезирани при

използване на кърбоксилова киселина, полученана в Пример 108 като изходен материал и по същия начин както в Пример 191 с изключение на това, че се използва подходящ алкохол. Междувременно, R в Таблица 26 е заместител в следната обща формула /82/:

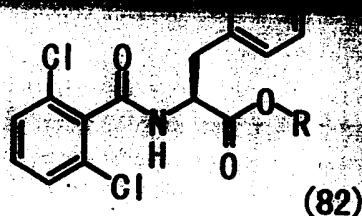


Таблица 26

Пример	R-	MS Намерено/MH+/ 583
205	етил	583
206	изопропил	597

Примери 207 и 208

Съединенията от следната обща формула /83/, чиито заместители са посочени в Таблица 27, са синтезирани по същия начин както в Пример 149 с изключение на това, че се използва съответният заместен 2-нитробензилбромид. Междувременно, R₁ и R₂ в Таблица 27 са заместители в следната обща формула /83/:

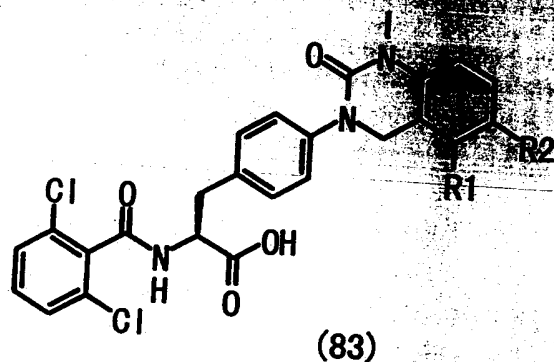


Таблица 27

Пример	R ₁	R ₂	MS Намерено /MH ⁺ /
207	-H	метил	512
208	флуоро	-H	516

Пример 209

Съединенето от следната обща формула /84/, чиито заместител съгласно Пример 209, е посочен в Таблица 28, е синтезирано по същия начин както в Пример 45 с изключение на това, че 3-хлоро-2-нитробензоена киселина е заместена с 1-етил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилова киселина в Метод 1 на Пример 45 и Методи 6 и 7 на Пример 1. Междувременно, R в Таблица 28 е заместител в следната обща формула /84/.

Пример 210

Съединенето от следната обща формула /84/, чиито заместител съгласно Пример 210, е посочен в Таблица 28,

е синтезирано чрез използване на съединението, получено в Пример 209, като изходен материал и по същия начин както в Пример 192. Междувременно, R в Таблица 28 е заместител в следната обща формула /84/.

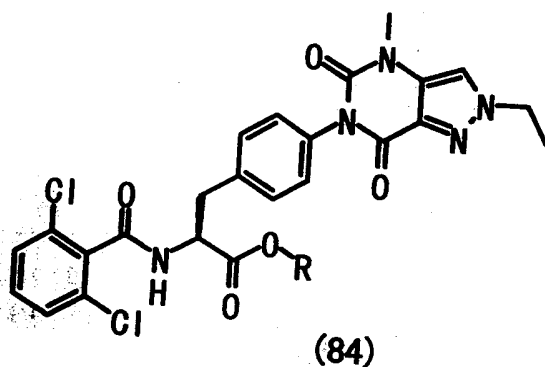


Таблица 28

Пример	R-	MS
		Намерено/MH+ /
209	H	530
210	метил	544

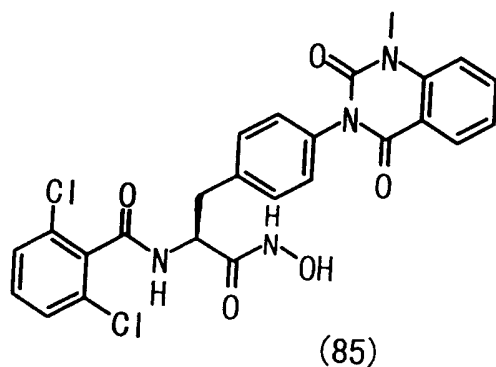
Пример 211

Съединението от следната обща формула /85/ е синтезирано както следва. Съединението от общата формула /23/, което има заместител/и/ съгласно Пример 1 от Таблица 1 / 28.9 мг/ се разтваря в DMF / 1мл / и се прибавят 1-/3-диметиламинопропил-/3-етилкарбодиимид хидрохлорид / 12.9 мг/, 1-хидрокси-7-азабензотриазол /

10.7 мг/, хидроксиламин хидрохлорид / 11.5 мг/ и N-метилморфолин / 9.1 мг/ и се разбъркват. След това се прибавят 1-/3-диметиламинопропил/-3-етилкарбодиимид хидрохлорид / 11.7 мг/, 1-хидрокси-7-азабензотриазол / 8.2 мг/, хидроксиламин хидрохлорид / 9.5 мг/ и N-метилморфолин / 10.5 мг/ и DMF /0.5 мл/ и се разбъркват. Два часа по-късно, към реакционния разтворител се прибавя вода и отделените кристали се сушат до получаване на 14.8 мг от желаното съединение.

MS/ESI NH-/ : 525

CHNO : C₂₅H₂₀C₁₂N₄O₅



Пример 212 Синтез на съединение със следната обща формула /86/, което има заместител от Пример 212, посочен в Таблица 29

Метод 1 Синтез на метилестер на /2S/-2-/трет.-бутоксикарбониламино/ -3-[4-/1- метилурацил-3-ил/фенил] пропионова киселина

Сместа на 30 мг /2S/-2-/трет.-бутоксикарбониламино/ -3-[4-/дихидрокси боранил/фенил] пропионова киселина , 25 мг 1-метилурацил, 27 мг меден ацетат/II/, 40 мг

триетиламин и 4 мл дихлорометан се разбърква в продължение на една нощ. Реакционният разтворител се разрежда с етанол и се филтрува през Целит. Остатъчният материал, получен чрез концентриране на филтрата, се разрежда с 1N- ен натриев хидроксид и се промива с етил ацетат. След подкисляване на водния слой със солна киселина, разтворът се екстахира с етил ацетат, промива се с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се с магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява до получаването на суров материал от /2S/-2-/трет.-бутоксикарбониламино/ -3-[4-/1- метилурацил-3-ил/фенил] пропионова киселина Суровият материал се разрежда с 5 мл етанол и се прибавя хексанов разтвор, включващ 2M триметилсилилдиазометан, до получаването на метил естер. Реакционният разтворител се концентрира и пречиства чрез хроматография със силикагел / етил ацетат-етанол/ до получаването на посоченото в наименованието съединение / 7 мг/.

MS/ESI NH⁺/ : 404

¹H-NMR /DMSO-d₆/ δ 1.45 1H, s/, 3.15 /2H, d/, 3.40 /3H, s/, 3.70 /3H, s/, 4.60 /1H, m/, 5.00 /1H, m/, 5.85 /1H, d/, 7.15 /2H, d/, 7.20 /1H, d/, 7.30 /2H, d/.

Метод 2 Синтез на метилестер на /2S/-2-/2,6-дихлоробензоиламино/ -3-[4-/1- метилурацил-3-ил/фенил] пропионова киселина

6 мл диоксанов разтвор, включващ 4 N -на солна киселина, се прибавя към 86 мг метилестер на /2S/-2-/трет.-

бутоксикарбониламино/ -3-[4-/1- метилурацил-3-ил/фенил] пропионова киселина и се разбърква в продължение на един час. Към остатъчния материал, получен чрез отстраняване на разтворителя, се прибавят 10 мл диметилформаид, 62 μ l триетиламин и 34 μ l 2,6-дихлоромензоил хлорид и се разбъркат в продължение на 30 минути. Реакционният разтворител се разрежда с етил ацетат, промива се с 1N- на солна киселина, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и наситен воден разтвор на натриев хлорид, и се суши с магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява до получаването на суров материал от съединението, посочено в наименованието. Суровият материал се пречиства чрез BETX обратна фаза до получаването на посоченото в наименованието съединение /26 мг/.

MS/ESI NH+/ : 476

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ 3.30 /2H, br/, 3.40 /3H, s/, 3.75 /3H, s/, 5.25 /1H, q//, 5.85 /1H, d/, 6.40 /1H, d/, 7.15 /2H, d/, 7.20-7.40 /6H, m/.

Пример 213 Синтез на съединение със следната обща формула /86/, което има заместител от Пример 213, посочен в Таблица 29

Смес на 10 мг от метилестера на /2S/-2-/2,6-дихлоробензоиламино/ -3-[4-/1- метилурацил-3-ил/фенил] пропионова киселина, 3 мл диоксанов разтвор, включващ 4N- на солна киселина, и 3 мл вода се разбърква при 80°C в продължение на 4 часа. След като се отстрани

разтворителя, суровият материал се пречиства посредством BETX обратна фаза до получаване на споменатото съединение / 3 мг /.

MS/ESI NH⁺/ : 462

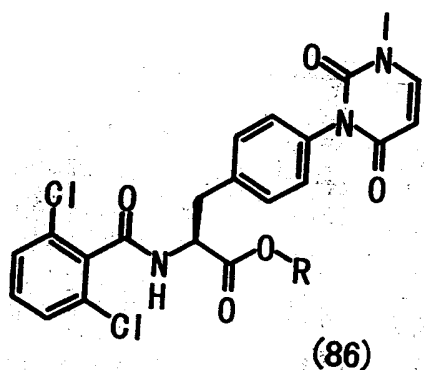


Таблица 29

Пример	R-	MS
		Намерено/MH ⁺ /
212	метил	476
213	H	462

Сравнителен пример 1 2-хлоро-6-трифлуорометилбензоена киселина

Смес от 500 мг 3-хлоробензотрифлуорид и 3 мл тетраhydroфуран се охлажда до -50°C и се прибавят 2 мл 1.6 M-ен хексанов разтвор на н.-бутиллитий и се разбърква в продължение на 1 час. Сместа се поставя в сух лед и се разрежда с 1 N- ен воден разтвор на натриев хидроксид. След промиване с толуен, водният слой се подкислява със

солна киселина и се екстрахира с етил ацетат. Суровият материал, получен чрез отстраняване на разтворителя, се пречиства посредством BETX обратна фаза до получаване на споменатото съединение .

Добив 244 мг

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ 7.68 /1H, t/, 7.80 /1H, d/, 7.88 /1H, d/.

MS/ESI m/z/ : 223 /M-H/-

Сравнителен пример 2 2-бромо-6-хлоробензоена киселина

Смес от 500 мг 3-бромохлоробензен и 3 мл тетраhydroфуран се охлажда до -78°C и се прибавя 1.3 мл 2.0 M-ен разтвор на литиевдиизопропиламид в хептан/тетраhydroфуран/етилбензен. След разбъркване в продължение на 2 часа, сместа се поставя в сух лед и се промива и екстрахира, както е описано в Сравнителен Пример 1, до получаване на суров материал. Суровият материал се промива със смесен разтворител от хексан-етил ацетат до получаване на споменатото съединение .

Добив 317 мг

$^1\text{H-NMR}$ /DMSO- d_6 / δ 7.40 /1H, t/, 7.60 /1H, d/, 7.70 /1H, d/.

MS/ESI m/z/ : 223 /M-H/-

Пример 214 VCAM антагонистична активност /VCAM-1/ α 4 β 1 свързващ анализ/

Определя се активността на опитно съединение, антагонистично на свързването на клетъчен вид Jurkat /ATCC TIB-152/ на човешки Т клетки, известен , че експресира интегрин $\alpha 4\beta 1$, към VCAM-1.

100 μ l/ямка разтвор / 500ng/ml/ на рекомбинантен човешки VCAM-1 /R&D системи / разтвор, разреден с буфер А /0.1 М NaHCO_3 , рН 9.6/се прибавя към микро титърно блюдо с 96 ямки /Nunc Maxisorp/. След инкубиране при 4°C в продължение на една нощ, несвързания VCAM-1 се отстранява чрез еднократно промиване с PBS. След завършване на промиването, се прибавя буфер / буфер В/, получен чрез разреждане на Block Ace /Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd./ с PBS до 1/4 концентрация, в количество 150 μ l/ямка. След инкубиране при стайна температура в продължение на 1 час, буферът В се отстранява и блюдото се промива еднократно с PBS . Jurkat клетките се промиват с Dulbeco modified Eagle среда / SIGMA, означаван тук по-долу като "DMEM"/ два пъти и след това се инкубира в DMEM, съдържащ 10 μ g/ml Calcein-AM /Wako Pure Chemical Industries, Ltd./при 37°C на тъмно в продължение на 30 минути , за да се бележи с флуорисценция. Клетките пак се суспендират в свързващ буфер /20mM HEPES, DMEM , съдържащ 0.1% BSA

50 μ l от изследваното съединение в различни концентрации, получени посредством разреждане със свързващия буфер, се прибавят към блюдото. Веднага

след това, се прибавят / краен обем : 100 μ l/ямка / флуорисцентните Jurkat клетки / 4×10^6 клетки/мл/ и те се инкубират на тъмно място при стайна температура в продължение на 30 минути. След разклащане на клатачна машина /IKA MTS-4/ при 800 оборота/мин. в продължение на 30 сек., разтворът веднага се отстранява за отделяне на несвързаните клетки. Флуорисцентното количество на свързаните клетки, останали в ямките се определя при използване на флуорисцентно отчитащо устройство /Wallac 1420 ARVO мулти-белязан брояч // филтър на възбуждане дължина на вълна: 485 nm, емисия дължина на вълната: 535 nm /. Така получената флуорисценция е пропорционална на броя на Jurkat клетките, свързани към VCAM-1 и останали в блюдото. Определя се флуорисценцията на всеки опитен материал в различни концентрации , докато флуорисценцията на свободна от опитен материал ямка се определя , че е 100%. Изчислява се концентрацията IC_{50} за 50% инхибиране на свързването.

Получените резултати от теста са показани в Таблица 30.

Пример 215 VCAM антагонистична активност /VCAM-1/ α 4 β 7 свързващ анализ/

Определя се активността на опитно съединение, антагонистично на свързването на лимфома клетъчен вид RPMI-8866 на човешки B клетки, известен , че експресира интегрин α 4 β 7, към VCAM-1.

100 μ l/ямка разтвор / 500ng/ml/ на рекомбинантен човешки VCAM-1 /R&D системи / разтвор, разреден с буфер А /0.1 М NaHCO_3 , pH 9.6/се прибавя към микро титърно блюдо с 96 ямки /Nunc Maxisorp/. След инкубиране при 4°C в продължение на една нощ, несвързания VCAM-1 се отстранява чрез еднократно промиване с PBS. След завършване на промиването, се прибавя буфер / буфер В/, получен чрез разреждане на Block Ace /Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd./ с PBS до 1/4 концентрация, в количество 150 μ l/ямка. След инкубиране при стайна температура в продължение на 1 час, буферът В се отстранява и блюдото се промива еднократно с PBS . RPMI-8866 клетките се промиват с DMEM двукратно и се инкубират в Dulbecco modified Eagle среда, съдържаща 10 μ g/ml Calcein-AM /Wako Pure Chemical Industries, Ltd./ / SIGMA, означаван тук по-долу като "DMEM"/ при 37°C на тъмно в продължение на 30 минути , за да се бележи с флуорисценция. Клетките пак се суспендират в свързващ буфер /20mM HEPES, DMEM , съдържащ 0.1% BSA/, съдържащ 4 mM MnCl_2 .

50 μ l от изследваното съединение в различни концентрации, получени посредством разреждане със свързващия буфер, се прибавят към блюдото. Веднага след това, се прибавят 50 μ l / краен обем : 100 μ l/ямка / флуорисцентните RPMI-8866 клетки / 4×10^6 клетки/мл/ и те се инкубират на тъмно място при стайна температура в

продължение на 30 минути. След разклащане на клатачна машина /IKA MTS-4/ при 800 оборота/мин. в продължение на 30 сек., разтворът веднага се отстранява за отделяне на несвързаните клетки. Флуорисцентното количество на свързаните клетки, останали в ямките се определя при използване на флуорисцентно отчитащо устройство /Wallac 1420 ARVO мулти-белязан брояч // филтър на възбуждане дължина на вълна: 485 nm, емисия дължина на вълната: 535 nm /. Така получената флуорисценция е пропорционална на броя на RPMI-8866 клетките, свързани към VCAM-1 и останали в блюдото. Определя се флуорисценцията на всеки опитен материал в различни концентрации, докато флуорисценцията на свободна от опитен материал ямка се определя, че е 100%. Изчислява се концентрацията IC_{50} за 50% инхибиране на свързването.

Получените резултати от теста са показани в Таблица 30.

Таблица 30

Резултати от определяне на VCAM-1 антагонистичната активност / IC_{50} , nmol/L/

Пример α 4 β 7 α 4 β 1

1	1.0	18
2	9.2	240
3	3.5	66
4	2.8	26

5	14.0	46
6	3.3	80
7	22.0	110
8	3.9	94
9	94.0	440
11	74.0	6200
12	19.0	490
13	4.5	220
14	26.0	1260
16	14.0	1700
17	43.0	2100
18	23.0	1900
23	18.0	7240
31	50.0	630
32	64.0	2420
34	42.0	2210
35	68.0	1700
36	6.6	490
37	19.0	200
41	86.0	3410
42	92.0	6730
44	79.0	4230
45	10.2	340
46	6.8	195
47	76.0	1980
48	28.0	1800

49	62.1	1180
50	7.9	1770
51	30.0	1180
52	55.3	1310
53	66.1	2460
54	9.8	71
57	29.9	639
58	31.6	1070
59	35.8	540
60	36.1	780
61	42.0	1150
62	45.0	1450
63	1.3	28
65	7.0	330
66	1.3	170
67	2.2	370
68	1.5	350
69	2.5	5630
70	3.5	34
71	11.0	185
72	2.6	27
73	1.6	27
74	2.5	53
75	2.3	60
76	13.0	192
78	9.6	180

79	18.0	440
80	74.0	960
81	8.6	72
84	20.0	158
85	25.0	230
89	2.7	41
90	43.7	511
91	1.6	1200
92	5.7	1340
93	4.8	4030
94	6.0	1150
95	1.8	960
97	13.0	1500
99	2.0	12
100	2.4	11
104	1.4	16
105	0.8	14
106	2.8	44
107	1.1	17
108	3.3	57
109	4.3	56
110	4.1	55
111	11.0	88
112	1.1	37
113	1.6	52
114	27.0	190

115	36.0	760
116	35.0	450
117	19.0	480
118	16.0	385
119	21.0	440
120	24.0	500
121	14.0	109
122	0.6	310
123	12.0	180
124	20.0	840
126	70.0	1580
129	76.4	2023
131	24.0	183
135	12.0	570
136	3.0	565
137	11.2	2120
139	17.0	107
142	9.0	210
147	6.5	107
162	0.2	34
164	7.1	120
165	0.6	11
169	0.5	6
180	5.4	86
181	1.0	15
182	6.2	113

183	1.7	25
184	3.3	31
185	2.7	12
186	4.3	59
187	3.2	26
188	2.7	11
189	1.1	18
211	20	250

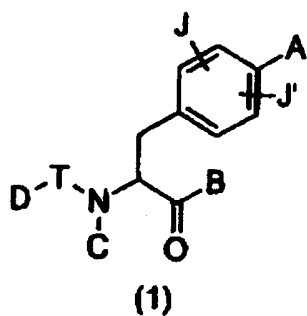
Така е очевидно, че новите фенилаланинови производни проявяват отлична $\alpha 4$ -интегрин инхибираща активност. Тъй като новите фенилаланинови производни, съгласно изобретението, проявяват отлична $\alpha 4$ -интегрин инхибираща активност, изобретението осигурява лечебно средство или профилактично средство за заболявания, при които $\alpha 4$ -интегрин зависещият адхезионен процес участва в патологията, такива като възпалителни заболявания, ревматоидни артрити, възпалителни чревни заболявания, кожна туберкулоза, мултиплетна склероза, синдром на Зьогрен, астма, псориазис, алергии, диабети, сърдечно съдови заболявания, артериална склероза, рестеноза, туморна пролиферация, туморни метастази и отхвърляне при трансплантации. Споменатите по-горе възпалителни чревни заболявания включват болестта на Крон и улцерозен колит.

За тази цел, съединението, съгласно изобретението, има висока бионаличност и/или кръвни нива, когато се приема през устата. Затова приемът през устата на лекарството е ефективен.

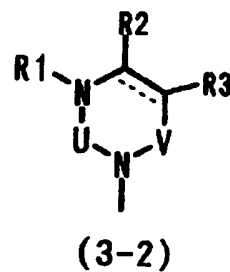
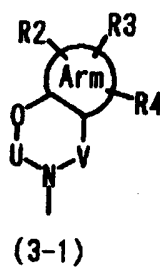
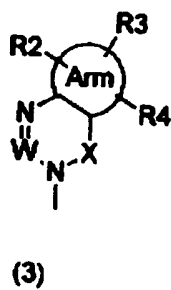
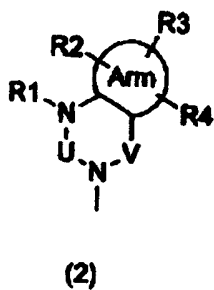
Съединението, съгласно изобретението, също притежава висока устойчивост в кисел или алкален разтвор и е ефективно, например, като се прилага под формата на различни дозировъчни единици.

Патентни претенции

1. Фенилаланинови производни със следната обща формула /1/:



където А означава една от следните общи формули /2/, /3/, /3-1/ или /3-2/:



където Arm означава циклична алкилна група или ароматен пръстен, съдържащ 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатома, избрани от групата, състояща се от кислородни, серни и азотни атоми,

непрекъснатата линия и прекъснатата линия във формулата /3-2/ означава единична или двойна връзка,

U, V и X означават $C=O$, $S=O_2$, $C-R^5-R^6$, $C=C/R^5/R^6$, $C=S$, $S=O$, $P=O-OH$ или $P-H=O$, W означава $C-R^7$ или азотен атом,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, заместена нисша алкилна група, нисша алкенилна група, заместена нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, заместена нисша алкинилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, арилна група, хетероарилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкилна група, заместена с арилна група/и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/, нисша алкокси група, нисша алкилтио група, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с арилна група /и/, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с хетероарилна група/и/,

циклоалкилокси група, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, арилокси група, хетероарилокси група, нисша хидроксиалкилна група, нисша хидроксиалкенилна група, нисша хидроксиалкокси група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкокси група, нисша халогеналкилтио група, нисша халогеналкенилна група, нитро група, циано група, заместена или незаместена амино група, карбоксилна група, нисша алкилоксикарбонилна група, заместена или незаместена карбамоилна група, нисша алканоилна група, ароилна група, нисша алкилсулфонилна група, заместена или незаместена сулфамойлна група или амониева група, R^5 и R^6 могат да бъдат свързани заедно до образуването на пръстен, който може да съдържа един или два кислородни, азотни или серни атома,

В означава хидроксилна група, нисша алкокси група или хидроксиамино група,

С означава водороден атом, нисша алкилна група, нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкилна група, заместена с арилна група/и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/,

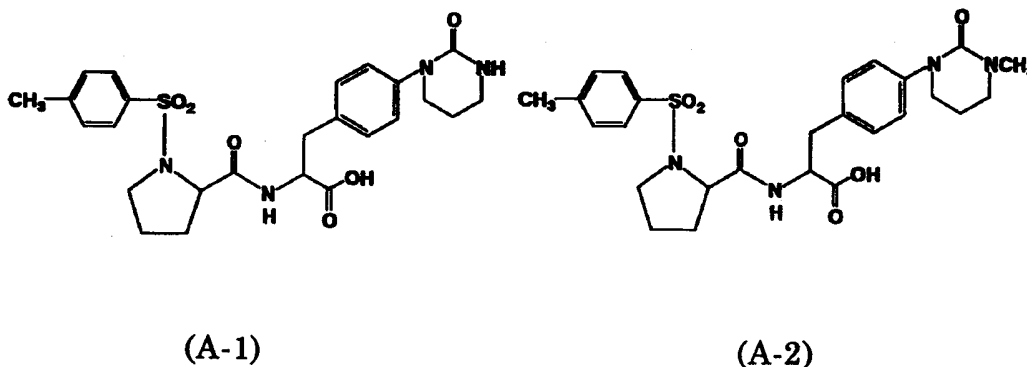
Д означава нисша алкилна група, нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в нейния цикъл, арилна група, хетероарилна група, нисша алкилна група, заместена с

циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкилна група, заместена с арилна група/и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/, нисша алкокси група, нисша алкокси група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкокси група, заместена с арилна група/и/, нисша алкокси група, заместена с хетероарилна група /и/, циклоалкилокси група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в нейния цикъл, арилокси група, хетероарилокси група, нисша хидроксиалкилна група, нисша хидроксиалкенилна група, нисша хидроксиалкокси група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкокси група, , нисша халогеналкенилна група, нитро група, циано група, заместена или незаместена amino група, карбоксилна група, нисша алкилоксикарбонилна група, заместена или незаместена карбамоилна група, нисша алканоилна група, ароилна група, нисша алкилтио група, нисша алкилсулфонилна група или заместена или незаместена сулфамойлна група ,

С и D могат да бъдат свързани заедно до образуването на пръстен, който може да съдържа един или два кислородни, азотни или серни атоми,

T означава междуатомна връзка, $C=O$ /, $C=S$ /, $S=O$ /, $S=O_2$ /, $N/H-C=O$ / или $N/H=C=S$ /,

J и J' могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, нисша алкилна група, нисша алкилокси група или нитро група, и техните фармацевтично приемливи соли, при условие, че фенилаланиновите производни с общата формула /1/ наистина не включват съединения, които имат следните формули /A-1/ или /A-2/, когато А означава група с формулата /3-2/:



2. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 1, където А означава една от групите, обозначени като общите формули /2/ или /3/ и R1, R2, R3, R4, R5, R6 и R7 могат да бъдат еднакви или различни един от друг, и всеки означава водороден атом, халогенен атом, хидрокси група, нисша алкилна група, заместена нисша алкилна група, нисша алкенилна група, заместена нисша алкенилна група, нисша алкинилна група, заместена нисша алкинилна група, циклоалкилна група, която може

която може да съдържа хетеро атом /и/ в пръстена си, арилна група, хетероарилна група, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом /и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с арилна група/и/, нисша алкилна група, заместена с хетероарилна група /и/, нисша алкокси група, нисша алкилтио група, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с циклоалкилна група/и/, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с арилна група /и/, нисша алкокси група и нисша алкилтио група, заместена с хетероарилна група/и/, циклоалкилокси група, която може да съдържа хетероатом/и/ в цикъла си, арилокси група, хетероарилокси група, нисша хидроксиалкилна група, нисша хидроксиалкенилна група, нисша хидроксиалкокси група, нисша халогеналкилна група, нисша халоген алкокси група, нисша халогеналкилтио група, нисша халогеналкенилна група, нитро група, циано група, заместена или незаместена amino група, карбоксилна група, нисша алкилоксикарбонилна група, заместена или незаместена карбамоилна група, нисша алканоилна група, ароилна група, нисша алкилсулфонилна група, заместена или незаместена сулфамоилна група или амониева група, R^5 и R^6 могат да бъдат свързани заедно

до образуването на пръстен, който може да съдържа един или два кислородни, азотни или серни атома.

3. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 2, където, в общата формула /1/, В означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група,

С означава водороден атом или нисша алкилна група,

Ј и Ј' означават водородна група, и в общите формули /2/ и /3/,

У и Х означават някоя група от $C=O$, $S=O_2$ или $C-R5-R6$,

U означава някоя група от $C=O$, $S=O_2$ или $C-R5-R6$, $C=C/R5/R6$, $C=S$, $S=O$, $P=O-OH$ и $P-H=O$.

4. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 2, където, в общата формула /1/, В означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група,

С означава водороден атом или нисша алкилна група,

Ј и Ј' означават водородна група, и в общите формули /2/ и /3/, Arm означава бензенев пръстен или ароматен пръстен, съдържащ 1,2,3 или 4 хетеро атоми, избрани от групата, състояща се от кислородни, серни и азотни атоми.

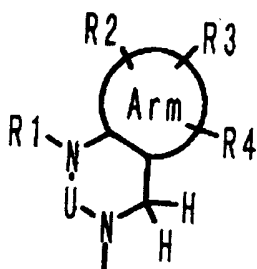
5. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 2, където, в общата формула /1/, В означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група,

C означава водороден атом или нисша алкилна група,
 J и J' означават водородна група, и в общите формули /2/ и /3/, Arm означава бензенов пръстен или ароматен пръстен, съдържащ 1,2,3 или 4 хетеро атоми, избрани от групата, състояща се от кислородни, серни и азотни атоми,

V и X означават някоя група от C=O/, S=O₂/ или C/-R5//R6/,

U означава някоя група от C=O/, S=O₂/ или C/-R5//R6/, C=C/R5//R6//, C=S/, S=O/, P=O//OH/ и P/-H//O/.

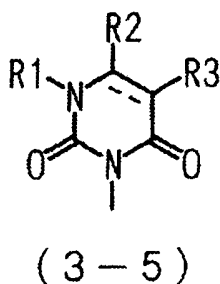
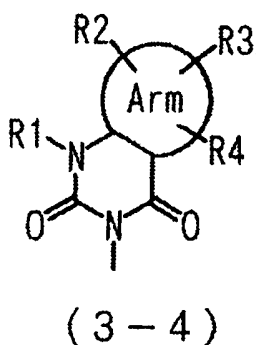
6. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 1, където A означава група със следната формула /3-3/



(3-3)

където Arm, U и R1 до R4 имат същите значения, като тези описани в претенция 1.

7. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 1, където A означава групи със следните формули /3-4/ или /3-5/:

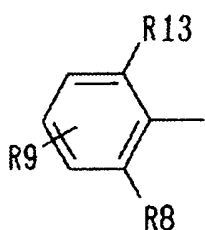


където Arm и R1 до R4 имат същите значения, като тези описани в претенция 1, и съставната част на непрекъснатата линия и прекъснатата линия във формулата /3-5/ означават единична или двойна връзка.

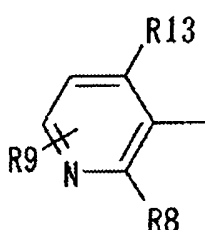
8. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 7, където A означава група с формулата /3-4/, Arm е бензенев пръстен, пиридинов пръстен, пиразолов пръстен или циклохексанов пръстен, R1 означава нисша алкилна група, R2, и R4 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом /и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша

халогеналкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група /и/ или триалкиламониева група.

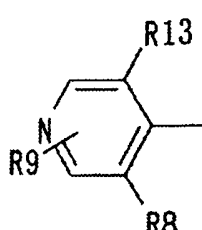
9. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 1, където в общата формула /1/, D означава групи със следните формули /4-1/, /4-2/, /4-3/ или /4-4/:



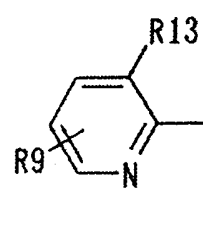
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

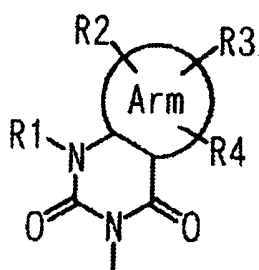
в които R13 означава халогенен атом или метилна група, R8 означава халогенен атом, метилна група, трифлуорометилна група, метокси група или водороден атом, R9 означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна

група/и/, триалкиламониева група, метансулфонилна амино група и триазолилна група.

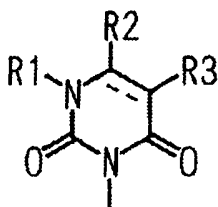
10. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 9, където в общата формула /1/, D означава групи със следните формули /4-1/, и във формулата /4-1/ R13 и R8 означават хлорен атом, и R9 означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, амино група, амино група, заместена с нисша алкилна група/и/ или триалкиламониева група.

11. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 1, където в общата формула /1/, C означава водороден атом и T означава C/=O/.

12. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 1, където в общата формула /1/, A означава групи със следните формули /3-4/ или /3-5/:

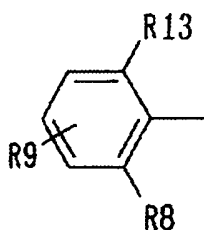


(3 – 4)

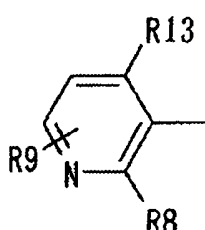


(3 – 5)

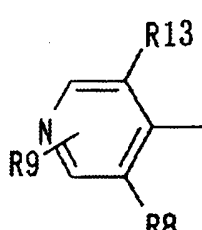
където Arm и R1 до R4 имат същите значения, като тези описани в претенция 1, и съставната част на непрекъснатата линия и прекъснатата линия във формулата /3-5/ означават единична или двойна връзка, D означава групи със следните формули /4-1/, /4-2/, /4-3/ или /4-4/:



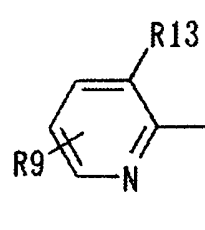
(4-1)



(4-2)



(4-3)

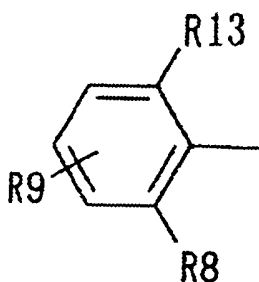


(4-4)

в които R13 означава халогенен атом или метилна група, R8 означава халогенен атом, метилна група, трифлуорометилна група, метокси група или водороден атом, R9 означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна

група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/, триалкиламониева група, метансулфонилна amino група и триазолилна група, В означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група и Т означава $C=O$.

13. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 12, където в общата формула /1/, А означава група с формулата /3-4/, Arm е бензенев пръстен, пиридинов пръстен, пиразолов пръстен или циклохексанов пръстен, R_1 означава нисша алкилна група, R_2 , R_3 и R_4 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом /и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеналкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група /и/ или триалкиламониева група, D означава група със следната формула /4-1/:



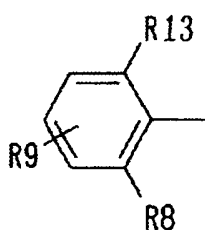
(4-1)

във формулата /4-1/, R13 и R8 означават хлорен атом, и R9 означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/ или триалкиламониева група,

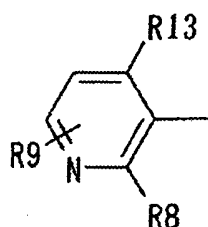
В означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група, С означава водороден атом, J и J' означават водороден атом и Т е C/=O/.

14. Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 6, където в общата формула /1/, А означава група със формулата /3-3/, и във формулата /3-3/, U означава C/=O/ или C/=S/, R1 означава нисша алкилна група, R2, R3 и R4 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която

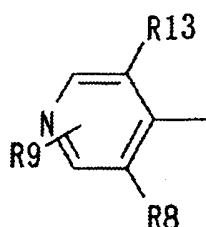
може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група /и/, която може да съдържа хетеро атом /и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група /и/ или триалкиламониева група, С означава водороден атом, D означава група с формулите /4-1/, /4-2/, /4-3/ и /4-4/:



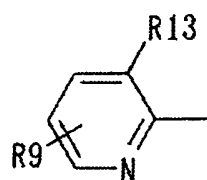
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

в които R13 означава халогенен атом или метилна група, R8 означава халогенен атом, метилна група, трифлуорометилна група, метокси група или водороден атом, R9 означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкилна група, заместена с циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена

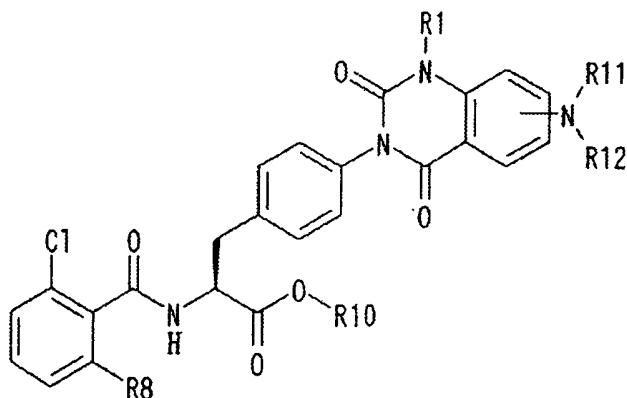
си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, амино група, амино група, заместена с нисша алкилна група/и/, триалкиламониева група, метансулфонилна амино група и триазолилна група, и Т означава $C=O$.

15. . Фенилаланинови производни или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 14, където в общата формула /1/, А означава група със формулата /3-3/, и във формулата /3-3/, U означава $C=O$ или $C=S$, R1 означава метилна група или етилна група, R2, R3 и R4 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, амино група, амино група, заместена с нисша алкилна група /и/ или триалкиламониева група, В означава хидроксилна група или нисша алкоксилна група, С означава водороден атом, D означава група с формулата /4-1/

където R13 и R8 означават хлорен атом, и R9 означава водороден атом, халогенен атом, хидроксилна група, нисша алкилна група, циклоалкилна група, която може да съдържа хетеро атом/и/ в пръстена си, нисша алкоксилна

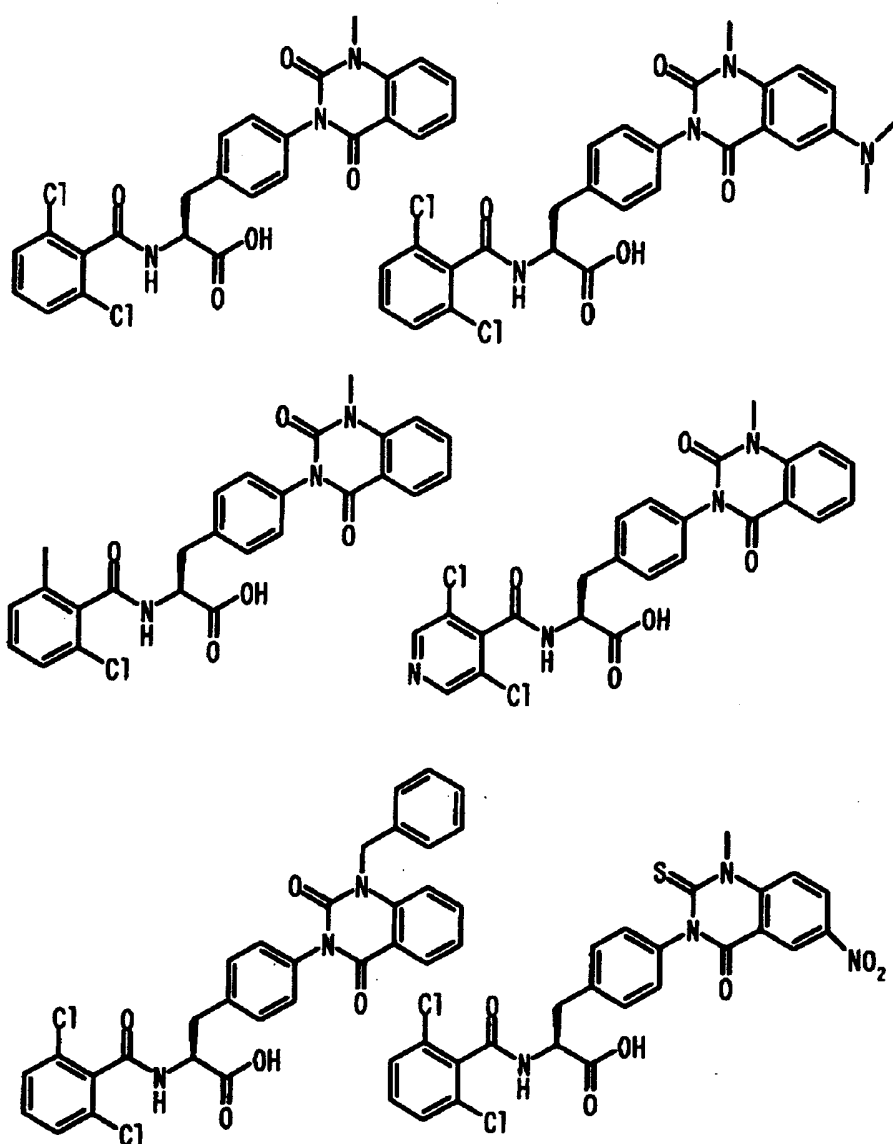
група, нисша алкилтио група, нисша халогеноалкилна група, нисша халогеноалкоксилна група, нисша халогеноалкилтио група, нитро група, циано група, amino група, amino група, заместена с нисша алкилна група/и/ или триалкиламониева група, Т означава C/=O/ и всеки J и J' означава водороден атом.

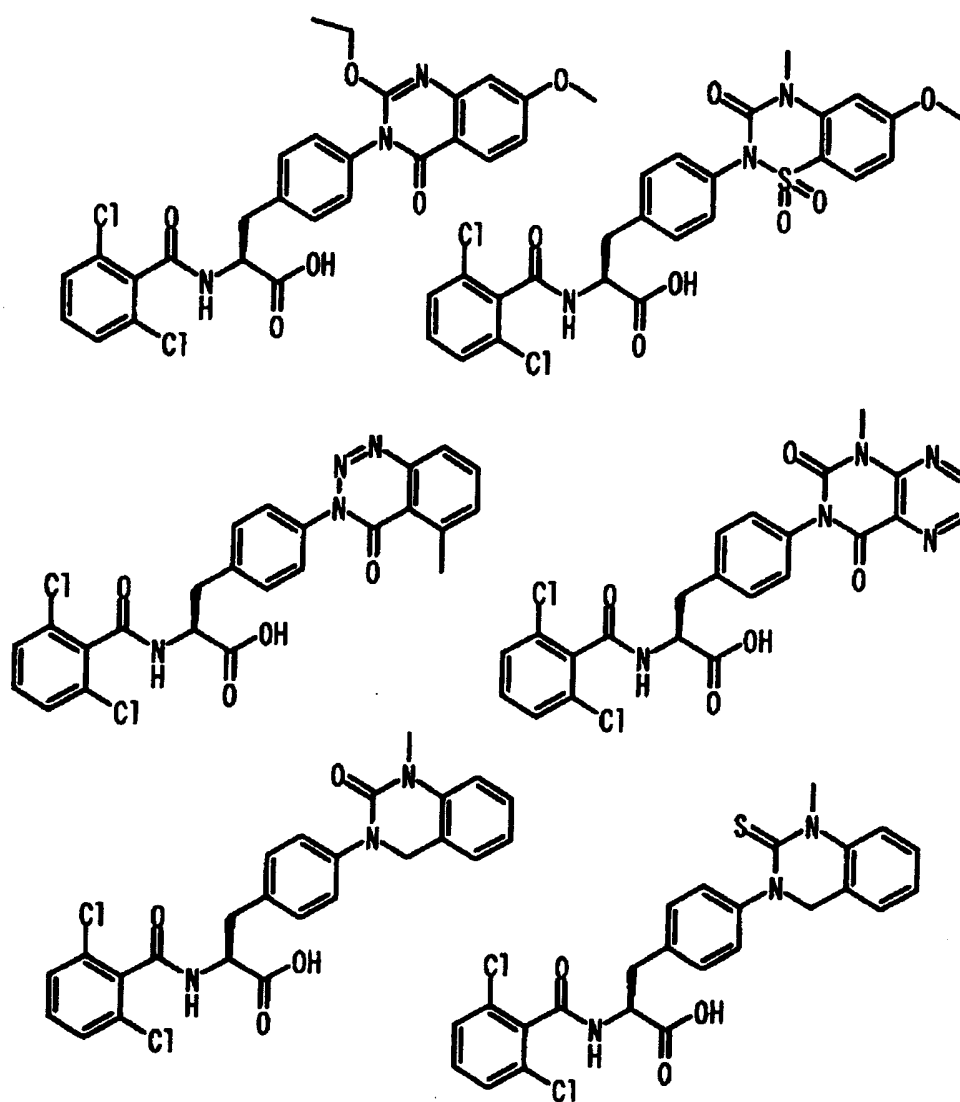
16. Фенилаланинови производни със следната обща формула или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно претенция 1:

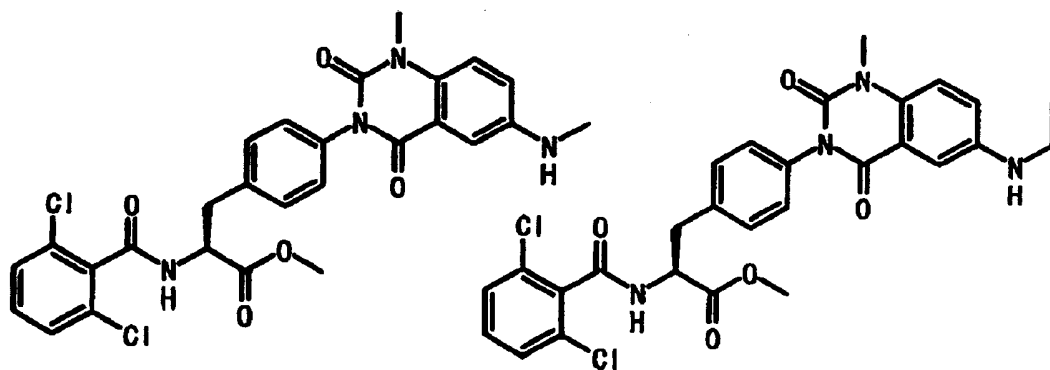
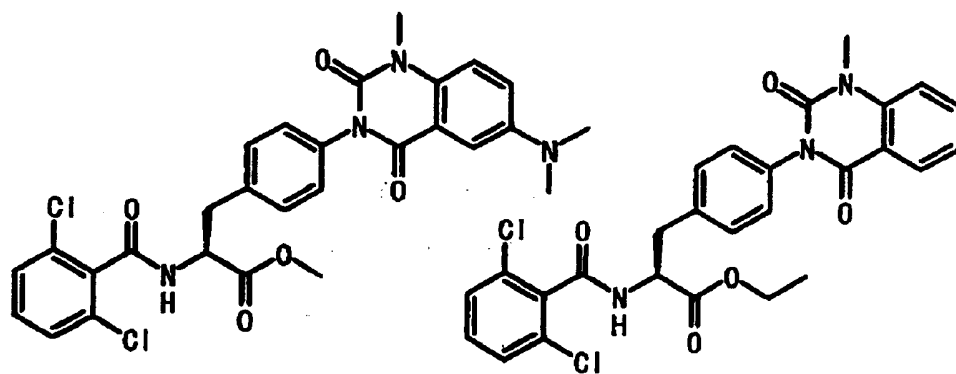
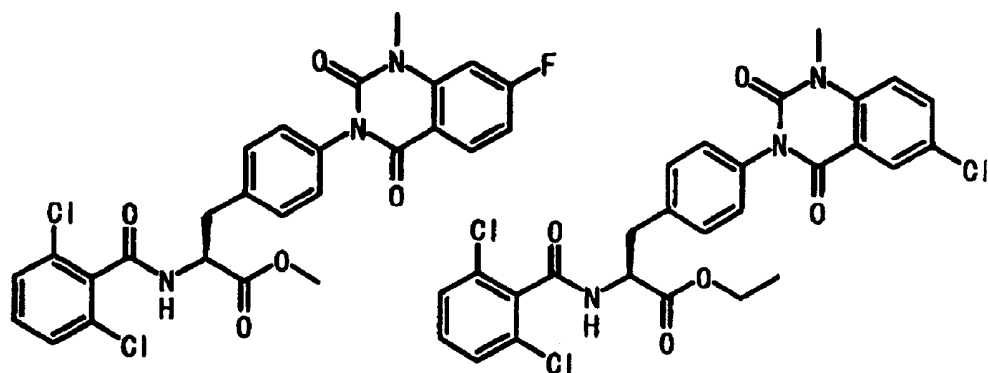


където R1 означава метилна група или етилна група, R8 означава халогенен атом или метилна група, R10 означава водороден атом или нисша алкилна група, R11 и R12 могат да бъдат еднакви или различни един от друг и всеки означава водороден атом, метилна група, етилна група или пропилна група, R11 и R12 могат да бъдат свързани до образуване на пръстен, и в този случай, R11-R12 означава триметилен, тетраметилен или пентаметилен.

17. Фенилаланинови производни със следната формула или техните фармацевтично приемливи соли, съгласно пертенция :







18. α 4 интегрин антагонист, характеризиращ се с това, че съдържа като активен инградиент фенилаланиново производно или негова фармацевтично приемлива сол, съгласно която и да е претенция от 1 до 17.

19. Терапевтично средство или профилактично средство за възпалителни заболявания, при които α 4 интегрин-зависещият адхезионен процес участва в патологията, характеризиращо се с това, че съдържа като активен инградиент фенилаланиново производно или негова фармацевтично приемлива сол, съгласно която и да е претенция от 1 до 17.

20. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа като активен инградиент фенилаланиново производно или негова фармацевтично приемлива сол, съгласно която и да е претенция от 1 до 17.

21. Терапевтично средство или профилактично средство за ревматоидни артрити, възпалителни чревни заболявания, системна кожна туберкулоза, мултиплетна склероза, синдрома на Sjogren, астма, псориазис, алергия, диабет, сърдечносъдови заболявания, артериална склероза, рестеноза, туморна пролиферация, туморна метастаза и отхвърляне при трансплантация, характеризиращо се с това, че съдържа като активен инградиент фенилаланиново производно или негова фармацевтично приемлива сол, съгласно която и да е претенция от 1 до 17.