



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 597**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)	C07D 239/96 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 239/78 (2006.01)	C07D 253/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
C07D 285/16 (2006.01)	C07D 265/26 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01956901 .1**

96 Fecha de presentación : **15.08.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1288205**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2003**

54 Título: **Nuevos derivados de fenilalanina.**

30 Prioridad: **18.08.2000 JP 2000-248728**
17.05.2001 JP 2001-147451

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2011

73 Titular/es: **AJINOMOTO Co., Inc.**
15-1 Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031, JP

72 Inventor/es: **Makino, Shingo;**
Okuzumi, Tatsuya;
Yoshimura, Toshihiko;
Satake, Yuko;
Suzuki, Nobuyasu;
Izawa, Hiroyuki;
Sagi, Kazuyuki;
Chiba, Akira;
Nakanishi, Eiji;
Murata, Masahiro y
Tsuji, Takashi

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenilalanina y al uso de los derivados de fenilalanina en forma de medicamentos. La presente invención se refiere además a los compuestos que se pueden utilizar como agentes terapéuticos o agentes de prevención para enfermedades inflamatorias en las cuales el proceso de adhesión que depende de la integrina $\alpha 4$ participa en la patología. Se informó que las integrinas $\alpha 4$ participan en la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiples, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumor y rechazo al trasplante. Los compuestos de la presente invención que tienen un efecto antagonista sobre las integrinas $\alpha 4$ se pueden utilizar como agentes terapéuticos o agentes de prevención para las enfermedades que se describieron anteriormente.

En las reacciones inflamatorias, se entiende en general que cuando un microorganismo invade un tejido o cuando el tejido se daña, los leucocitos cumplen una función importante para la exclusión del microorganismo o para la reparación del tejido lesionado. Además se entiende ampliamente que en estos casos, los leucocitos que usualmente circulan en la sangre deben pasar a través de la pared vascular y ser proporcionados nuevamente al tejido dañado. Se ha dilucidado que la infiltración de los leucocitos desde el vaso sanguíneo al tejido se lleva a cabo a través de las moléculas de integrina las cuales son un grupo de proteínas heterodiméricas que se expresan sobre los leucocitos. Las moléculas de integrina se clasifican en al menos 8 subfamilias (subfamilias $\beta 1$ a $\beta 8$) que dependen de sus cadenas β . Las subfamilias típicas conocidas son las subfamilias $\beta 1$ y $\beta 3$ involucradas en la adhesión de los componentes celulares a la matriz extracelular tales como colágeno y fibronectina; la subfamilia $\beta 2$ involucrada en la adhesión célula a célula en el sistema inmune; y la subfamilia $\beta 7$ que participa principalmente en la infiltración de leucocitos en los tejidos mucosales (Shimizu et al., Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999). Con respecto a las integrinas $\alpha 4$ descritas anteriormente, se conocen 2 clases de moléculas de las mismas. Ellas son la molécula VLA-4 (antígeno 4 muy tardío) que pertenece a la subfamilia $\beta 1$ y que comprende la cadena $\alpha 4 \beta 1$ y la molécula LPAM-1 (molécula de adhesión-1 a VHE de la placa de Peyer en linfocitos) que pertenece a la subfamilia $\beta 7$ y que comprende la cadena $\alpha 4 \beta 7$. Usualmente la mayoría de los leucocitos que circulan en la sangre tienen sólo una baja afinidad a la adhesión para las células vasculares-endoteliales y no pueden moverse fuera del vaso sanguíneo. Sin embargo, los linfocitos que comprenden principalmente las células T y las células B son capaces de moverse fuera del vaso sanguíneo mediante el denominado fenómeno de asentamiento de linfocitos donde se mueven desde la sangre dentro del tejido linfático a través de la pared del vaso sanguíneo y a continuación vuelven a la sangre a través del vaso linfático en las condiciones fisiológicas. Se sabe que las moléculas LPAM-1 participan en el asentamiento de linfocitos en el tejido linfático del tracto intestinal tal como la placa de Peyer (Butcher et al., Adv. Immunol. 72: 209-253, 1999). Por otro lado, cuando se produce una inflamación, las células vasculares endoteliales se activan por la citoquina y la quimioquina liberadas desde el tejido inflamado, se produce la expresión de un grupo de antígenos superficiales celulares (moléculas de adhesión) que participan en la adhesión de leucocitos a las células vasculares endoteliales, y muchos leucocitos se infiltran fuera del vaso sanguíneo hacia el tejido inflamado a través de las moléculas de adhesión.

Como los antígenos superficiales celulares en las células vasculares endoteliales participan en la adhesión de los leucocitos, se ha conocido la E-selectina (molécula de adhesión que participa principalmente en la adhesión de neutrófilos), la ICAM-1 y la VCAM-1 que participan principalmente en la adhesión de linfocitos, y la MAdCAM-1 que participa principalmente en la adhesión de linfocitos en el tejido linfático del tracto intestinal tal como la placa de Peyer (Shimizu et al., Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999). Se informó que en estas moléculas de adhesión, la VCAM-1 actúa en forma de un ligando tanto de la VLA-4 y la LPAM-1 y que la MAdCAM-1 actúa como el ligando de la LPAM-1. Como ligando tanto de la VLA-4 como de la LPAM-1, la fibronectina que es una clase de matriz extracelular también es conocida (Shimizu et al., Adv. Immunol. 72: 15 326-380, 1999). La subfamilia de la integrina $\beta 1$ a la cual pertenece la VLA-4 comprende al menos 6 integrinas (VLA-1 a VLA-6) que utilizan matrices extracelulares tales como la fibronectina, el colágeno y la laminina como ligandos. Muchas de las integrinas que utilizan matrices extracelulares como los ligandos, tales como VLA-5, la subfamilia $\beta 3$ y la subfamilia $\beta 5$, reconocen la secuencia de arginina - glicina - ácido aspártico (RGD) en la fibronectina, vitronectina, tenascina y osteopontina. Por otro lado, en la interacción de la VLA-4 y la fibronectina, la secuencia RGD no participa pero participa un segmento CS-1 péptido que comprende la secuencia leucina - ácido aspártico - valina (LDV) como la secuencia central (Pulido et al., J. Biol. Chem. 266: 10241-10245, 1991). Clements et al. hallaron una secuencia similar a la LDV en las secuencias de aminoácidos de la VCAM-1 y MAdCAM-1. Se ha dilucidado que una variante obtenida modificando parcialmente la secuencia de tipo CS-1 de las moléculas VCAM-1 y MAdCAM-1 no pueden interactuar con la VLA-4 o la LPAM-1 (Clements et al., J. Cell Sci. 107: 2127-2135, 1994, Vonderheide et al., J. Cell. Biol. 125: 215-222, 1994, Renz et al., J. Cell. Biol. 125: 1395-1406, 1994, y Kilger et al., Int. Immunol. 9: 219-226, 1997). De este modo, se halló que la secuencia de tipo CS-1 es importante para la interacción de VLA-4/LPAM-1 y VCAM-1/MAdCAM-1.

Además se informó que el péptido cíclico que tiene la estructura del tipo CS-1 es antagonista tanto en la interacción de la VLA-4 o la LPAM-1 con la VCAM-1, MAdCAM-1 o el péptido CS-1 (Vanderslice et al., J Immunol. 158: 1710-1718, 1997). Los hechos antes descritos indican que todas las interacciones de la integrina $\alpha 4$ y la VCAM-1, MAdCAM-1 o la fibronectina pueden ser bloqueadas utilizando un antagonista de la integrina $\alpha 4$ adecuado (el término "antagonista de la integrina $\alpha 4$ " en la memoria descriptiva indica una sustancia antagonista a la integrina $\alpha 4 \beta 1$ y/o α

4 β 7).

Además se sabe que la expresión de la VCAM-1 en las células del endotelio vascular se origina por los factores inflamatorios tales como LPS, TNF α o IL-1 y que cuando se produce la inflamación, la infiltración de los leucocitos desde el vaso sanguíneo en el tejido se lleva a cabo por el mecanismo de adhesión de la VLA-4/VCAM-1 (Elices, Cell 60: 577-584, 1990, Osborn et al., Cell 59: 1203-1211, 1989 e Issekutz et al., J. Eex. Med. 183: 2175-2184, 1996). Dado que la VLA-4 se expresa en las superficies, de los linfocitos, monocitos, eosinófilos, mastocitos y neutrófilos activados, el mecanismo de adhesión de la VLA-4/VCAM-1 cumple una función importante para la infiltración de esas células en el tejido inflamado. Se informó que la VLA-4 se expresa en varias células de sarcoma tales como las células de melanoma, y además se dilucidó que el mecanismo de adhesión de la VLA-4/VCAM-1 participa en la metástasis de estos tumores. Al investigar la expresión de la VCAM-1 en varios tejidos patológicos, fue evidente que el mecanismo de adhesión de esta VLA-4/VCAM-1 participa en varias etapas patológicas. A saber, se informó que además de las células vasculares endoteliales activadas, la expresión de la VCAM-1 se incrementa en los tejidos inflamados en los pacientes con enfermedades autoinmunes tales como membrana sinovial reumatoide (van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147: 4207-4210, 1991 y Morales-Ducet et al., J. Immunol. 149: 1424-1431, 1992), pulmones y epitelio del tracto respiratorio en asma (ten Hacken et al., Clin. Exp. Allergy 12: 1518-1525, 1998) y enfermedades alérgicas (Randolph et al., J. Clin. Invest. 104: 1021-1029, 1999), lupus eritematoso sistémico (Takeuchi et al., J. Clin. Invest. 92: 3008-3016, 1993), síndrome de Sjögren (Edwards et al., Ann. Rheum. Dis. 52: 806-811, 1993), esclerosis múltiple (Steffen et al., Am. J. Pathol. 145: 189-201, 1994) y soriasis (Groves et al., J. Am. Acad. Dermatol. 29: 67-72, 1993); placas ateroscleróticas (O'Brien et al., J. Clin. Invest. 92: 945-951, 1993), tejidos intestinales de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (Koizumi et al., Gastroenterol. 103: 840-847, 1992 y Nakamura et al., Lab. Invest. 69: 77-85, 1993), tejido inflamado de los islotes de Langerhans de pacientes con diabetes (Martin et al., J. Autoimmun. 9: 637-643, 1996) e implantes durante el rechazo del transplante de corazón o riñón (Herskowitz et al. Am. J. Pathol. 145: 1082-1094, 1994 y Hill et al., Kidney Int. 47: 1383-1391, 1995). El mecanismo de adhesión de la VLA-4/VCAM-1 participa en estas diversas enfermedades.

Hay muchos informes que muestran que la administración in vivo del anticuerpo VLA-4 o VCAM-1 fue eficaz al mejorar las enfermedades de modelos de animales con esas enfermedades inflamatorias. Concretamente, Yednock et al. y Baron et al informaron que la administración in vivo de un anticuerpo contra las integrinas α -4 fue eficaz para controlar la tasa de incidencia o para controlar la encefalomiелitis en los modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental, es decir modelos de esclerosis múltiple (Yednock et al., Nature 356: 63-66, 1992 y Baron et al., J. Exp. Med. 177: 57-68, 1993). Zeidler et al. informaron que la administración in vivo de un anticuerpo contra la integrina α -4 fue eficaz para controlar la tasa de incidencia de la artritis inducida por colágeno en ratón (modelos reumatoides) (Zeidler et al., Autoimmunity 21: 245-252, 1995). Abraham et al. y Sagara et. al informaron sobre el efecto terapéutico de un anticuerpo contra la integrina α 4 en modelos de asma (Abraham et al., J. Clin. Invest. 93: 776-787, 1994 y Sagara et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 112: 287-294, 1997). Podolsky et al. informaron sobre el efecto de un anticuerpo contra la integrina α 4 en modelos de enfermedades inflamatorias intestinales (Podolsky et al., J. Clin. Invest. 92: 372-380, 1993). Baron et al informaron sobre el efecto de un anticuerpo contra la integrina α -4 y el efecto contra el anticuerpo VCAM en modelos de diabetes dependiente de insulina. (Baron et al., J. Clin. Invest. 93: 1700-1708, 1994). Fue evidente con los modelos de babuino que la restenosis de un vaso sanguíneo después de una angioplastia llevada a cabo debido a la arteriosclerosis puede ser inhibida mediante la administración del anticuerpo contra integrina α -4 (Lumsden et al., J. Vase. Surg. 26: 87.93, 1997). Se informó además que un anticuerpo contra integrina α -4 o VCAM es eficaz inhibiendo el rechazo de un implante o inhibiendo la metástasis de un cáncer (Isobe et al., J. Immunol. 153: 5810-5818, 1994 y Okahara et al., Cancer Res. 54: 3233-3236, 1994).

Como se describió anteriormente, a diferencia de la VCAM-1, MAdCAM-1 la cual es un ligando de la LPAM-1 se expresa en forma constitutiva en las vénulas endoteliales altas (HEV) en la mucosa intestinal, nodos linfáticos mesentéricos, placa de Peyer y bazo y participa en el asentamiento de los linfocitos mucosales. Además se sabe que el mecanismo de adhesión de LPAM-1/MAdCAM-1 no sólo tiene funciones fisiológicas en el asentamiento de los linfocitos sino además participa en algunos procesos patológicos. Briskin et al informaron un aumentó en la expresión de MAdCAM-1 en regiones inflamadas en los tractos intestinales de pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Briskin et al., Am. J. Pathol. 151: 97-110, 1997). Hanninen et al informaron que se observa la inducción de la expresión en un tejido inflamado del islote de Langerhans de ratón NOD el cual es un modelo de diabetes dependiente de insulina (Hanninen et al., J. Immunol. 6018-6025, 1998). El hecho de que el mecanismo de adhesión de LPAM-/MAdCAM-1 participa en el avance de las enfermedades es evidente a partir del hecho de que las condiciones de los modelos de ratón con enfermedad inflamatoria intestinal (Picarella et al., J. Immunol. 158: 2099-2106, 1997) y los modelos de ratón NOD que se describieron anteriormente son mejoradas por la administración in vivo del anticuerpo contra MAdCAM o el anticuerpo contra la integrina β 7 (Hanninen et al., J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998 y Yang et al., Diabetes 46: 1542-1547, 1997).

Los hechos antes descritos indican la posibilidad de que el empleo del bloqueo del mecanismo de adhesión de VLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1 o LPAM-1/MAdCAM-1 por un antagonista adecuado es eficaz para tratar las enfermedades inflamatorias crónicas que se describieron anteriormente. El uso del anticuerpo contra la VLA-4 como el antagonista de VLA-4 se describe en los documentos WO 93/13798, WO 93/15764, WO 94/16094 y WO 95/19790. Los compuestos peptídicos como antagonistas de VLA-4 se describen en los documentos WO 94/15958., WO 95/15973, WO 96/00581 y WO 96/06108. Los derivados de aminoácidos que se pueden utilizar como antagonistas de VLA-4 se

describen en los documentos WO 99/10312, WO 99/10313, WO 99/36393, WO 99/37618 y WO 99/43642. Sin embargo, ninguno de ellos se utiliza prácticamente para el tratamiento terapéutico en la actualidad debido a la falta de biodisponibilidad oral y propiedades inmunogénicas durante su uso durante un largo período de tiempo.

Descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen un efecto antagonista de la integrina α -4.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar los compuestos que tienen efecto antagonista de la integrina α 4, que pueden ser administrados por vía oral.

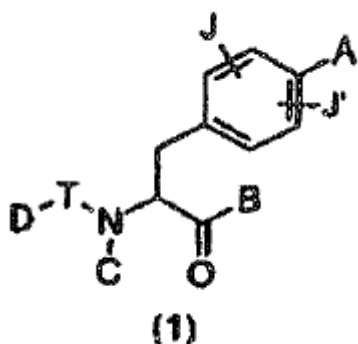
Incluso otro objetivo de la presente invención es proporcionar antagonistas de la integrina α 4.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga estos nuevos compuestos.

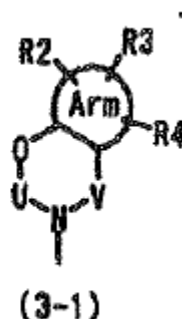
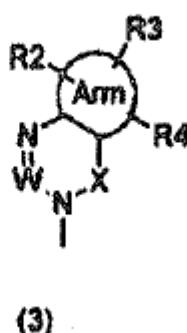
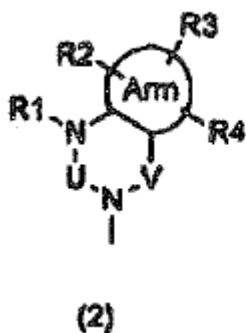
Otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar agentes terapéuticos o agentes de prevención para enfermedades en las cuales el proceso de adhesión que depende de la integrina α 4 participa en la patología, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes.

A los fines de resolver los problemas antes descritos, los inventores han sintetizado varios derivados de fenilalanina y examinaron las actividades antagonistas de la integrina α -4 de los mismos, y los inventores han hallado que los nuevos derivados de fenilalanina especificados tienen una excelente actividad antagonista de integrina α 4. La presente invención ha sido completada sobre la base de este hallazgo.

A saber, la presente invención provee derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula general (1) y sus sales aceptables para uso farmacéutico:



donde A representa una de las siguientes fórmulas generales (2), (3) o (3-1):



donde Arm representa un grupo alquilo cíclico o un anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo integrado por átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,

U, V y X representan C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C=C(R5)(R6), C(=S), S(=O), P(=O)(-OH) o P(-H)(=O),

W representa C(-R7) o un átomo de nitrógeno,

R1, R2, R3, R4 R5, R6 y R7 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquenilo inferior sustituido, un grupo alquinilo inferior, un grupo alquinilo inferior sustituido, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alcoxilo inferior y grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alcoxilo inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxilo inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo halógeno alquenilo inferior, grupo nitro, grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, grupo carboxilo, grupo alcoxilcarbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido o un grupo amonio, R5 y R6 pueden estar unidos para formar un anillo el cual puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno, o azufre,

B representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo hidroxilamino,

C representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo,

D representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo; o un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido,

C y D pueden estar unidos para formar un anillo el cual puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

T representa un enlace interatómico, C(=O), C(=S), S(=O), S(=O)₂, N(H)-C(=O), o N(H)-C(=S),

J y J' pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior o grupo nitro.

La presente invención proporciona un antagonista de integrina $\alpha 4$ que contiene el derivado de fenilalanina que se describió anteriormente o su sal aceptable para uso farmacéutico en forma de principio activo.

La presente invención además proporciona una composición farmacéutica que contiene el derivado de fenilalanina que se describió anteriormente o su sal aceptable para uso farmacéutico.

La presente invención además provee un agente terapéutico o agente de prevención, que contiene el derivado de fenilalanina o su sal aceptable para uso farmacéutico en forma de principio activo, para enfermedades en las cuales el proceso de adhesión que depende de la integrina $\alpha 4$ participa en la patología, tales como enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El término "inferior", por ejemplo, en un grupo alquilo inferior en la presente memoria descriptiva indica que el grupo tiene 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo en los grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos alcoxilo, grupos alquiltio, grupos alcanilo, grupos alquilamino y similares pueden ser lineales o ramificados. Ejemplos de estos grupos alquilo son el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo butilo secundario, grupo butilo terciario, grupo pentilo y grupo hexilo. Es preferible que los grupos alquilo tengan 1 a 6 átomos de carbono y con mayor preferencia que los grupos tengan 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquenilo son, por ejemplo, el grupo vinilo grupo propinilo, grupo butenilo y grupo pentenilo. Es preferible que los grupos alquinilo tengan 2 a 6 átomos de carbono y con mayor preferencia que los grupos tengan 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen el grupo etinilo, grupo propinilo y grupo butinilo. Es preferible que los grupos alquinilo tengan 2 a 8 átomos de carbono y con mayor preferencia que los grupos tengan 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo indican grupos cicloalquilo sustituido o no sustituido tales como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo norbornilo, grupo adamantilo y grupo ciclohexenilo. Es preferible que los grupos cicloalquilo tengan 3 a 8 átomos de carbono y con mayor preferencia que los grupos tengan 3 a 5 átomos de carbono. Los grupos alcoxilo incluyen grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo propiloxi, grupo isopropiloxi, etc. Es preferible que los grupos alcoxilo tengan 1 a 6 átomos de carbono y con mayor preferencia que los grupos tengan 1 a 4 átomos de carbono. Los heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre, etc. Los átomos de halógeno son flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halógeno alquilo incluyen el grupo clorometilo, grupo triclorometilo, grupo trifluorometilo, grupo trifluoroetilo, grupo pentafluorometilo, etc.

Los grupos halógeno alcoxilo incluyen el grupo triclorometoxilo, grupo trifluorometoxilo, etc. Los grupos hidroxialquilo incluyen el grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, etc. Los grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo pueden ser o bien sustituidos o no sustituidos. Ejemplos de éstos incluyen el grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo piperidilo, grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo pirrolidinilo, grupo tetrahidrofuranilo y grupo uracilo, que son un grupo cíclico de 4 a 8 miembros, con preferencia, un grupo cíclico de 5 a 7 miembros.

En la presente memoria descriptiva, los grupos arilo son grupos arilo sustituidos y no sustituidos tales como el grupo fenilo, grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo. Con preferencia son el grupo fenilo y el grupo fenilo sustituido, y los sustituyentes son en particular con preferencia átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos halógeno alquilo y grupos halógeno alcoxilo. Los grupos heteroarilo son grupos heteroarilo sustituidos y no sustituidos tales como grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo, grupo pirrolilo, grupo triazilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo isoxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo indolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo y grupo bencimidazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidinilo, grupo furilo, grupo tienilo y grupos piridilo, furilo y tienilo sustituidos. Los sustituyentes particularmente preferidos son los átomos de halógeno, los grupos alcoxilo, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupo halógeno alquilo y grupos halógeno alcoxilo. Los grupos alquilo inferior sustituidos con un grupo arilo o grupos arilo incluyen, por ejemplo, grupos bencilo sustituidos o no sustituidos y grupos fenetilo sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes particularmente preferidos son los átomos de halógeno, los grupos alcoxilo, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupo halógeno alquilo y grupos halógeno alcoxilo. Los grupos alquilo inferior sustituidos con un grupo o grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, el grupo piridilmetilo, y los sustituyentes particularmente preferidos de los mismos son átomos de halógeno, grupos alcoxilo, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos halógeno alquilo y grupos halógeno alcoxilo. Los grupos alcanilo incluyen, por ejemplo, grupos formilo, grupos acetilo, grupos propanoilo, grupos butanoilo y grupos pivaloilo. Los grupos aroilo incluyen, por ejemplo, el grupo benzoilo sustituido o no sustituido y el grupo piridilcarbonilo, y los sustituyentes de los mismo son en particular preferiblemente átomos de halógeno, grupos alcoxilo, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos halógeno alquilo y grupos halógeno alcoxilo. Los grupos halógeno alcanilo incluyen, por ejemplo, el grupo tricloroacetilo y el grupo trifluoroacetilo.

Los grupos alquilsulfonilo incluyen, por ejemplo, el grupo metanosulfonilo, el grupo etanosulfonilo, etc. Los grupos arilsulfonilo incluyen, por ejemplo, el grupo bencenosulfonilo y el grupo p-toluenosulfonilo. Los grupos heteroarilsulfonilo incluyen, por ejemplo, el grupo piridilsulfonilo. Los grupos halógeno alquilsulfonilo incluyen, por ejemplo, el grupo trifluorometanosulfonilo. Los grupos alquiloalcoxycarbonilo incluyen, por ejemplo, el grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo y grupo terbutoxycarbonilo. Los grupos alcoxycarbonilo arilo sustituidos incluyen, por ejemplo, el grupo benciloxycarbonilo y el grupo 9-fluorenil metoxycarbonilo. Los grupos carbamoilo sustituidos incluyen, por ejemplo, el grupo metilcarbamoilo, grupo fenilcarbamoilo y el grupo fenilcarbamoilo sustituido, y los sustituyentes de los mismos son en particular preferiblemente átomos de halógeno, grupos alcoxilo, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos halógeno alquilo y grupos halógeno alcoxilo. Los grupos tiocarbamoilo sustituido incluyen, por ejemplo, el grupo metiltiocarbamoilo, grupo feniltiocarbamoilo y el grupo feniltiocarbamoilo sustituido, y los sustituyentes de los mismos son en particular preferiblemente átomos de halógeno, grupos alcoxilo, grupos alquilo, grupos hidroxilo, grupos halógeno alquilo y grupos halógeno alcoxilo. Los grupos amino sustituido en la presente memoria descriptiva indican grupos amino mono sustituidos o di-sustituidos y los sustituyentes de los mismos incluyen grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior sustituidos con un grupo arilo, grupos alquilo inferior sustituidos con un grupo heteroarilo, grupos alcanilo inferior, grupos aroilo, grupos halógeno alcanilo inferior, grupos alquilsulfonilo inferior, grupos arilsulfonilo, grupos heteroarilsulfonilo, grupos halógeno alquilsulfonilo, grupos alquiloalcoxycarbonilo inferior, grupos alquiloalcoxycarbonilo inferior aril sustituido, grupos carbamoilo sustituido o no sustituido y grupos tiocarbamoilo sustituido o no sustituido. Los grupos de amonio incluyen grupos trialquilamonio.

Dado que los derivados de fenilalanina de la fórmula general (1) de la presente invención incluyen carbonos asimétricos, puede considerarse que los derivados de fenilalanina de la presente fórmula (1) de la presente invención son isómeros ópticos y el compuesto indicado en la presente invención incluyen los mencionados isómeros ópticos. Sin embargo, la forma L es la preferida.

Con respecto al compuesto en el cual existe un diastereómero, el diastereómero y la mezcla diastereomérica se incluyen en los mencionados derivados de fenilalanina. Dado que los derivados de fenilalanina de la fórmula general (1) de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno movable, puede considerarse que los derivados de fenilalanina de la presente fórmula (1) de la presente invención incluyen una variedad de formas tautoméricas y los compuestos indicados en la presente invención incluyen las mencionadas formas tautoméricas. Además, los grupos carboxilo del compuesto de la presente invención se pueden sustituir con los sustituyentes apropiados los cuales se convierten en un grupo carboxilo in vivo. Un ejemplo de estos sustituyentes es un grupo alcoxycarbonilo inferior.

En la fórmula general (1) antes descrita, es preferible que los grupos indicados como A sean las fórmulas generales (2) y (3), Arm en las fórmulas generales (2) y (3) es preferiblemente un anillo aromático y en particular se prefieren un anillo de benceno y un anillo de benceno sustituido. R1 en la fórmula general (2) es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo alquilo inferior sustituido. Los sustituyentes de los mismos son preferiblemente un grupo fenilo, grupo ciano y grupo carboxilo. Es preferible que R2 a R4 de las fórmulas generales (2) y (3) sean un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilo inferior halógeno, un grupo amino sustituido o no sustituido y un grupo amonio.

El grupo representado por B es preferiblemente un grupo hidroxilo. Un grupo alcoxi inferior además es el

preferido.

El grupo representado por C es preferiblemente un grupo alquilo inferior o un átomo de hidrógeno y el átomo de hidrógeno es el más preferido.

Los grupos representados por D, es decir el grupo ciclohexilo, el grupo arilo o el grupo heteroarilo, son o bien no sustituidos o sustituidos, y los sustituyentes son los que se describieron anteriormente con referencia a R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7. Entre estos, los grupos representados por D son en particular preferiblemente un grupo ciclohexilo o grupo fenilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes de los mismos son preferiblemente 1 a 3 de, con mayor preferencia, 1 o 2 de los grupos alquilo inferior o grupos alcoxilo inferior o átomos de halógeno.

El grupo representado por J y J' es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

El grupo representado por T es preferiblemente C(=O).

Se prefiere que U, V y X sean C(=O) y C(=S), y C(=O) se prefiere en particular. W es preferiblemente C(-R7) y -R7 es preferiblemente un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior y un grupo alquiltio inferior.

En la fórmula general (1) de la presente invención, es preferible que A represente uno de los grupos indicados como la fórmula general (2) o (3) y R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 pueden ser iguales o diferentes uno de otro, y cada uno representa los grupos que se muestran a continuación:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquenilo inferior sustituido, un grupo alquinilo inferior, un grupo alquinilo inferior sustituido, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo el cual o los cuales pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alcoxilo inferior y grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alcoxilo inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo cicloalquiloxi que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxilo inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo halógeno alquenilo inferior, grupo nitro, grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, o un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, R5 y R6 pueden estar unidos para formar un anillo el cual puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno, o azufre.

Se prefiere que, en la fórmula general (1) de la presente invención, B represente un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior, C represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

J y J' representan un grupo hidrógeno, y

en las fórmulas generales (2) y (3), V y X representan cualquier grupo de C(=O), S(=O)₂ o C(-R5)(-R6).

U representa cualquiera del grupo de C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(R5)(R6)), C(=S), S(=O), P(=O)(-OH) o P(-H)(=O).

Además, se prefiere que, en la fórmula general (1), B represente un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior, C represente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

J y J' representan un grupo hidrógeno, y

en las fórmulas generales (2) y (3), Arm representa un anillo de benceno o un anillo aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo integrado por átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno.

Además, se prefiere que, en la fórmula general (1), B represente un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior,

C representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

J y J' representan un grupo hidrógeno, y

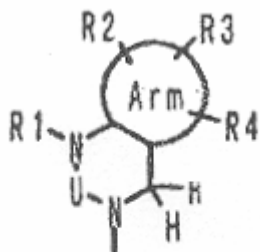
en las fórmulas generales (2) y (3), Arm representa un anillo de benceno o un anillo aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo integrado por átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno.

V y X representan cualquiera del grupo de C(=O), S(=O)₂ o C(-R5)(-R6),

U representa cualquiera del grupo de C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(R5)(R6)), C(=S), S(=O), P(=O)(-OH) y P(-H)(=O).

Se prefiere además que, en la fórmula general (1), C represente un átomo de hidrógeno y T represente C(=O).

Se prefiere además que, en la fórmula general (1), A represente la siguiente fórmula (3-3):

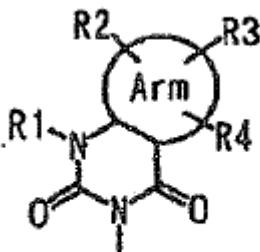


(3-3)

donde Arm, U y R1 a R4 son los mismos que se describieron anteriormente.

- 5 En la fórmula general (3-3), Arm es preferiblemente un anillo aromático, y en particular preferiblemente un anillo de benceno o un anillo de benceno sustituido. R1 en la fórmula general (3-3) es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo fenilo, grupo ciano o grupo carboxilo. R1 a R4 en la fórmula general (3-3) son preferiblemente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo ciano, grupo nitro, un grupo amino no sustituido o grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior.
- 10

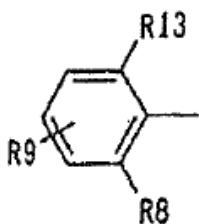
En la fórmula general (1), A representa preferiblemente las siguientes fórmulas (3-4)



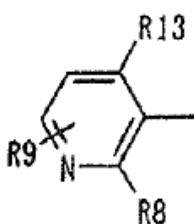
(3-4)

donde Arm y R1 a R4 son los mismos que se describieron anteriormente.

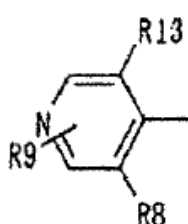
- 15 En la fórmula general (1), D representa preferiblemente las siguientes fórmulas (4-1), (4-2), (4-3) o (4-4):



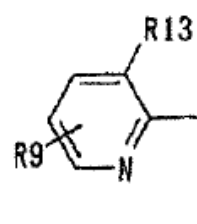
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

donde R13 representa un átomo de halógeno o grupo metilo, R8 representa un átomo de halógeno, grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo metoxi o un átomo de hidrógeno, R9 representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo el cual puede contener un hetero átomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alquilo sustituido con un grupo o grupo cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, grupo trialquilamonio, grupo metanosulfonil amino y grupo tetrazolilo.

En las fórmulas anteriores, la fórmula (4-1) es la preferida. En particular, es preferible que en la fórmula (4-1), R13 y R8 representen un átomo de cloro, y R9 represente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, grupo trialquilamonio.

Además se prefiere que en la fórmula general (1), A represente la fórmula (3-4), Arm es un anillo de benceno, anillo piridina, anillo pirazol o anillo ciclohexano, R1 es un grupo alquilo inferior, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo el cual o los cuales pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio.

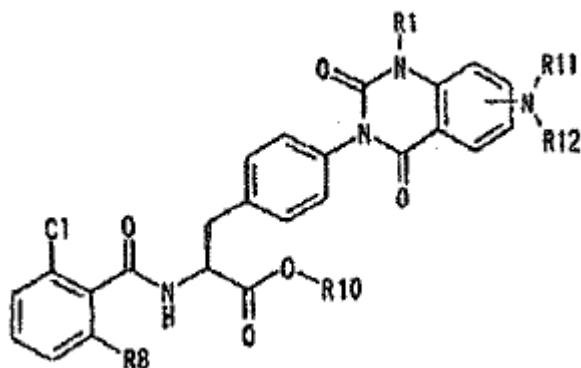
Además, se prefiere que en la fórmula general (1), A represente la fórmula (3-4), D represente (4-1), (4-2), (4-3) o (4-4), B es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior, C es un átomo de hidrógeno, cada uno de J y J' es un átomo de hidrógeno y T es C(=O).

En la presente invención, es preferible que en la fórmula general (1), A represente la fórmula (3-4) donde Arm es un anillo de benceno, anillo piridina, anillo pirazol o anillo ciclohexano, R1 es un grupo alquilo inferior, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio, D representa la fórmula (4-1) donde R13 y R8 representan un átomo de cloro, y R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, grupo trialquilamonio, B es un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior, C es un átomo de hidrógeno, cada uno de J y J' es un átomo de hidrógeno y T es C(=O).

En la presente invención, además se prefiere que en la fórmula general (1), A represente la fórmula (3-3), y en la fórmula (3-3), U represente C(=O) o C(S), R1 represente un grupo alquilo inferior, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio, C representa un átomo de hidrógeno, D representa la fórmula (4-1), (4-2), (4-3) o (4-4), T representa C(O).

Además, en la presente invención, se prefiere que A represente la fórmula (3-3), y en la fórmula (3-3), U represente C(=O) o C(S), R1 represente un grupo metilo o un grupo etilo, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio, B representa un grupo hidroxilo o un grupo alquilo inferior, C representa un átomo de hidrógeno, D representa la fórmula (4-1), donde R13 y R8 representan un átomo de cloro, y R9 representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, o grupo trialquilamonio, T es C(=O) y cada uno de J y J' es un átomo de hidrógeno.

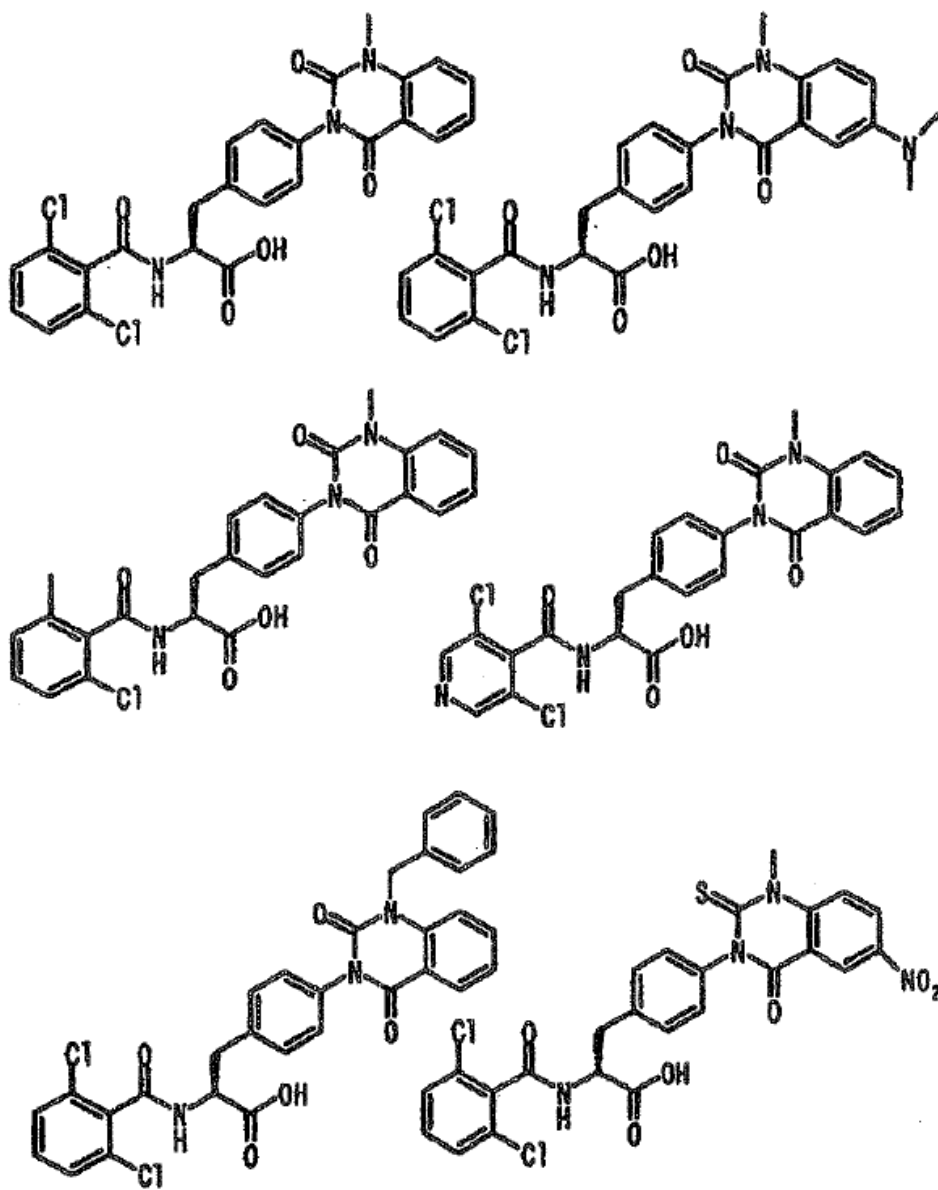
En la presente invención, se prefieren los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula general y sus sales aceptables para uso farmacéutico:

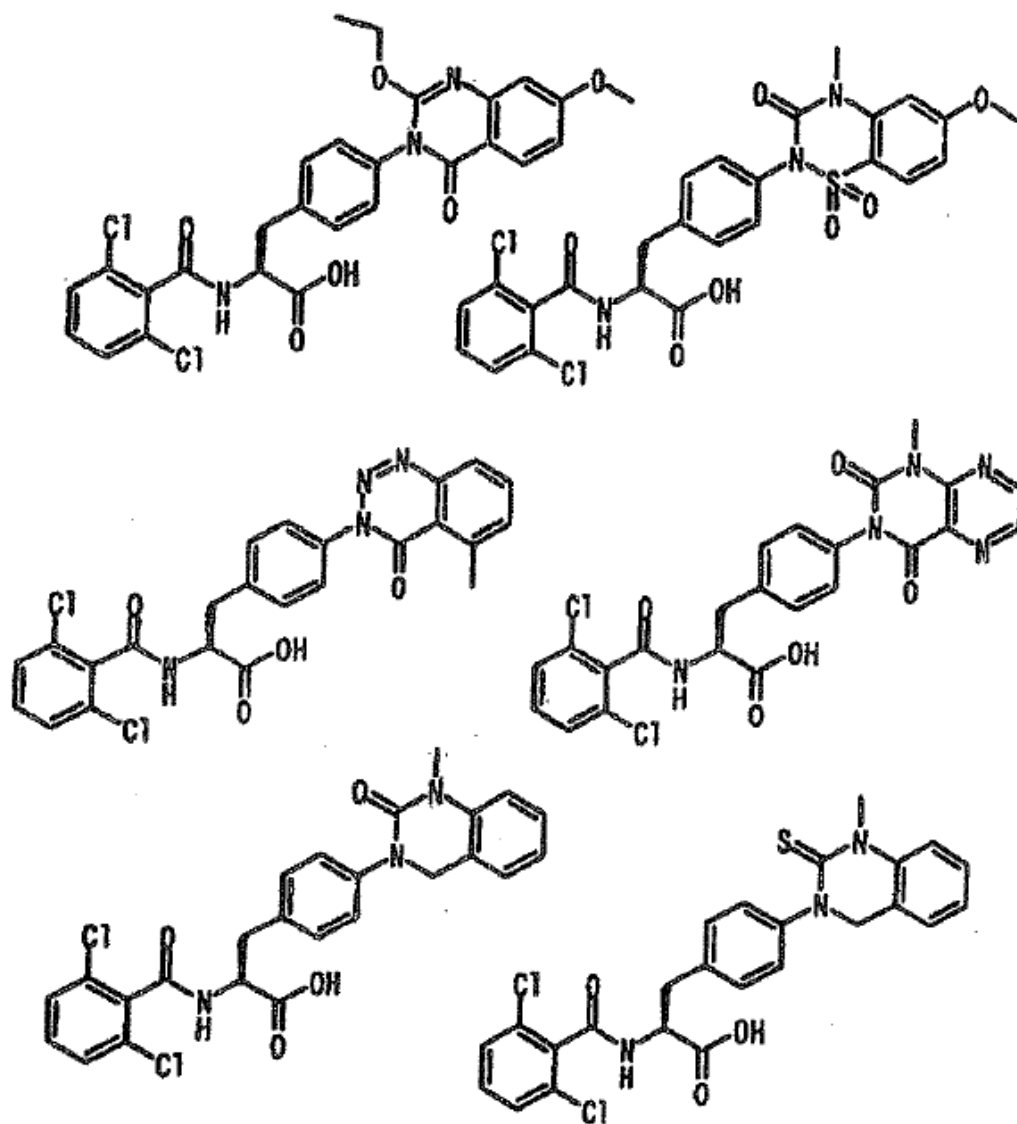


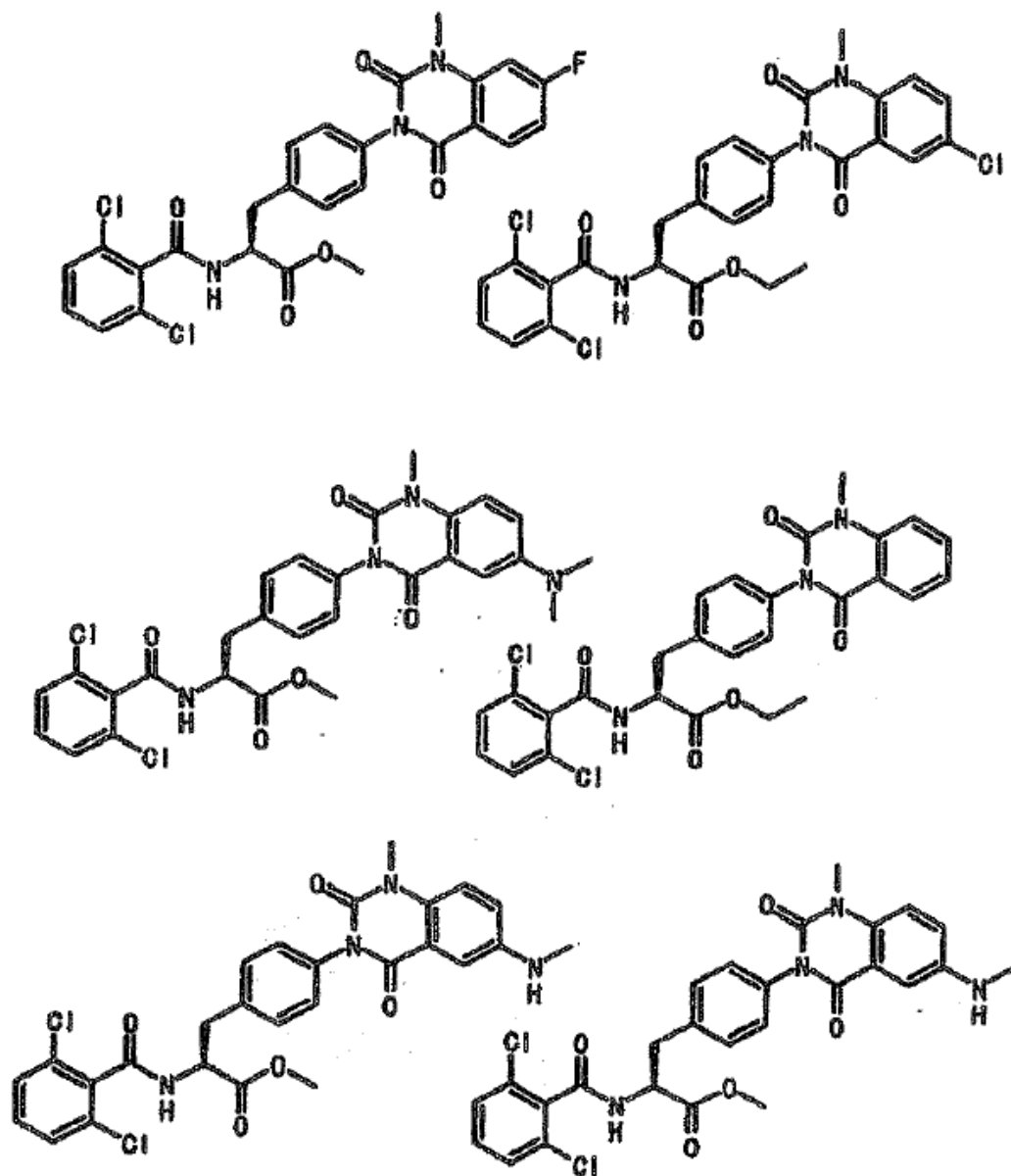
5 donde R1 representa un grupo metilo o un grupo etilo, R8 representa un átomo de halógeno o grupo metilo, R10 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R11 y R12 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, grupo etilo o grupo propilo, R11 y R12 pueden estar unidos para formar un anillo, y en ese caso, R11-R12 representan trimetileno, tetrametileno o pentametileno. Se prefiere en particular que R10 represente un grupo alquilo inferior.

10 Concretamente, los compuestos que se describen en los ejemplos son los preferidos aunque no están particularmente limitados.

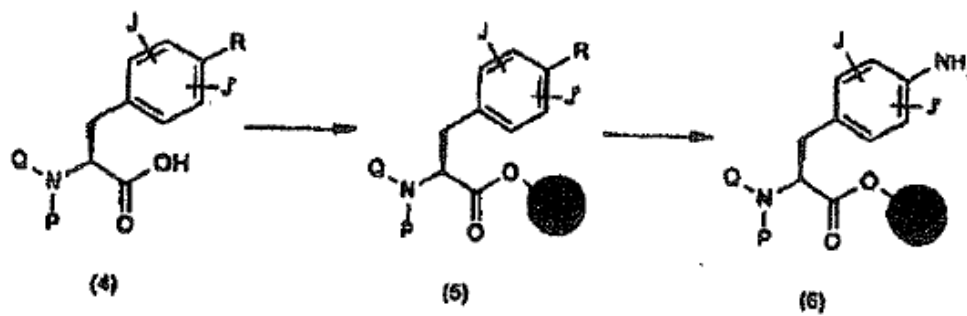
Especialmente, los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales aceptables para uso farmacéutico son los preferidos:







Los derivados de fenilalanina (1) de la presente invención pueden ser sintetizados, por ejemplo, mediante los métodos que se describen a continuación cuando B es un grupo hidroxilo.



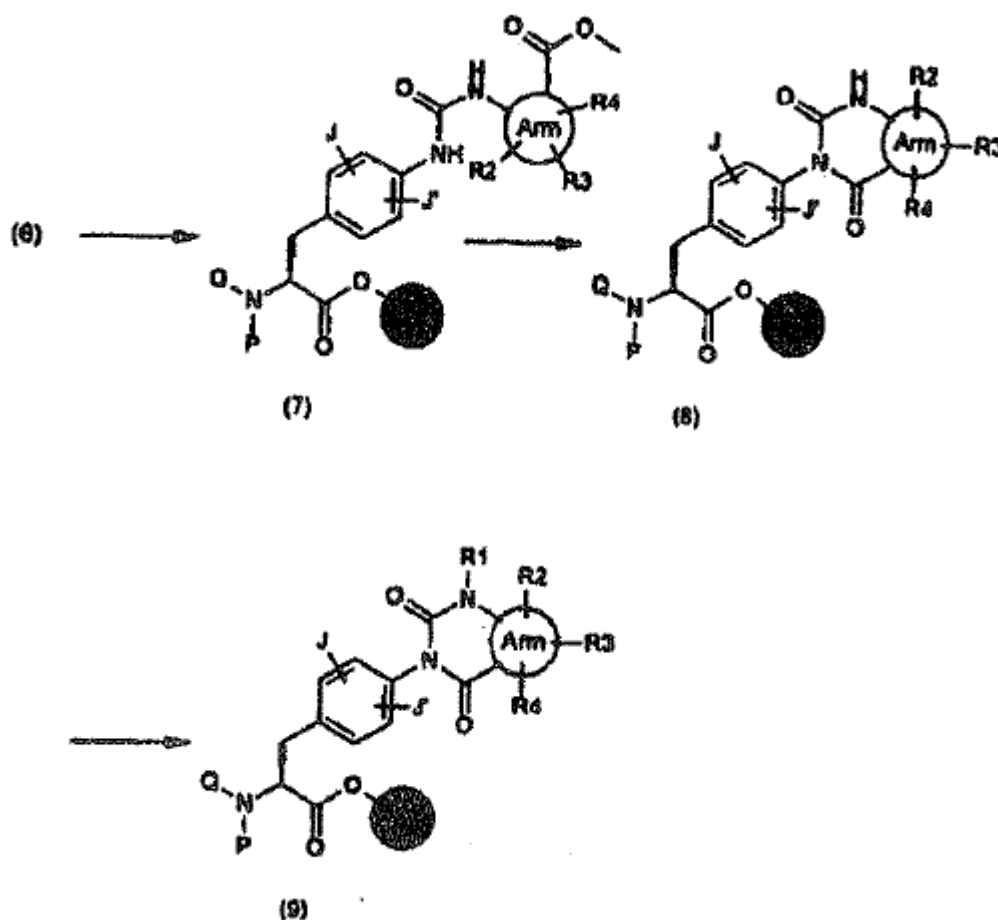
:

vehículo de fase sólida

Un ácido carboxílico protegido (4) en forma adecuada se carga en una resina mediante un método usual. El sustituyente P del ácido carboxílico (4) tiene una estructura de C como se describió anteriormente con referencia a la fórmula general (1), es un sustituyente que puede convertirse en C en cualquier etapa de la síntesis o es una forma protegida en forma adecuada de estos sustituyentes. El sustituyente Q del ácido carboxílico (4) tiene una estructura de D-T como se describió anteriormente con referencia a la fórmula general (1), es un sustituyente que puede convertirse en D-T en cualquier etapa de la síntesis o es una forma protegida en forma adecuada de estos sustituyentes. Además, el sustituyente R del ácido carboxílico (4) tiene una estructura de un sustituyente que puede convertirse en NH_2 o la forma protegida en forma adecuada del grupo de NH_2 .

Con respecto a las condiciones de reacción de la carga, la reacción puede llevarse a cabo utilizando, si fuera necesario, un aditivo adecuado tal como HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBt (1-hidroxibenzotriazol) o DMAP (dimetilaminopiridina) y un agente de condensación tal como DIC (diisopropilcarbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida) o EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un disolvente orgánico tal como diclorometano, DMF (N,N-dimetilformamida) o NMP (N-metil-2-pirrolidona). Por ejemplo, cuando se utiliza la resina Wang, la reacción se lleva a cabo en presencia de piridina y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo en DMF para obtener un éster (5). El éster (5) puede ser cambiado a una amina (6) en condiciones adecuadas que dependen del sustituyente R. Por ejemplo, cuando un grupo nitro se utiliza como R, el éster (5) puede ser cambiado a la amina (6) en presencia de un agente reductor tal como SnCl_2 o hidratos de los mismos en un disolvente tal como NMP, DMF o etanol. En el caso de una amina protegida con un grupo Fmoc (grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo) (FmocNH), el grupo protector puede ser eliminado con una base tal como piperidina en un disolvente tal como DMF para obtener la amina (6).

Una quinazolindiona (9) donde A representa la fórmula general (2) y U y V son ambos $\text{C}(=\text{O})$ en la fórmula general (1) se puede obtener mediante el siguiente método. Primero, se obtiene una urea (7) haciendo reaccionar la amina (6) con un isocianato que tiene un grupo éster carboxilato en la posición orto. A continuación, se puede obtener una quinazolindiona (8) mediante una reacción de cierre de anillo con un base tal como una piperidina en un disolvente tal como DMF o TMG (tetrametilguanidina). Posteriormente, los reactivos tales como haluro de alquilo y haluro de aril se hacen reaccionar para obtener la quinazolindiona (9), o dicho compuesto se puede obtener además mediante la reacción de Mitsunobu utilizando alcohol.



Una quinazolindiona (9) donde A representa la fórmula general (2) y U y V son ambos $\text{C}(=\text{O})$ en la fórmula general (1) se puede sintetizar además mediante el siguiente método. Primero, una amida (10) se puede obtener

5

10

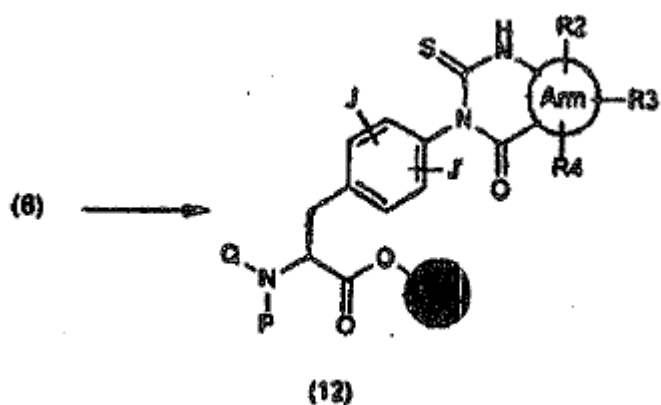
15



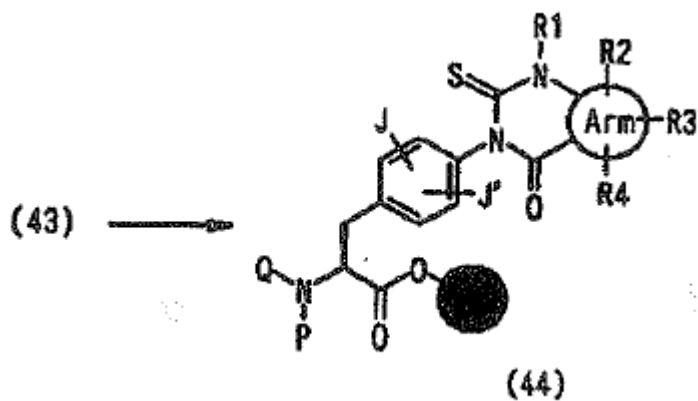
20



25



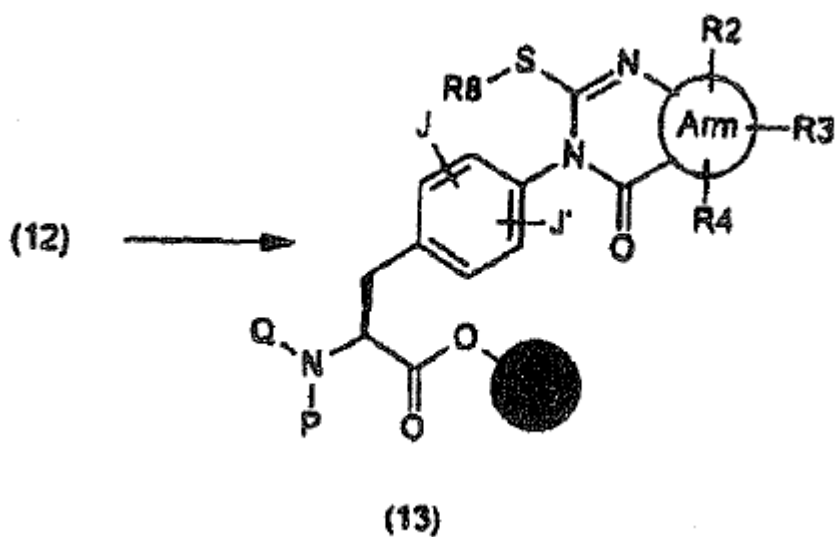
Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (44) donde A representa la fórmula general (2), U es C(=S) y V es C(=O) en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener haciendo reaccionar la amina (43) con un tiocarbonildiimidazol en un disolvente tal como decahidro-naftaleno y tolueno.



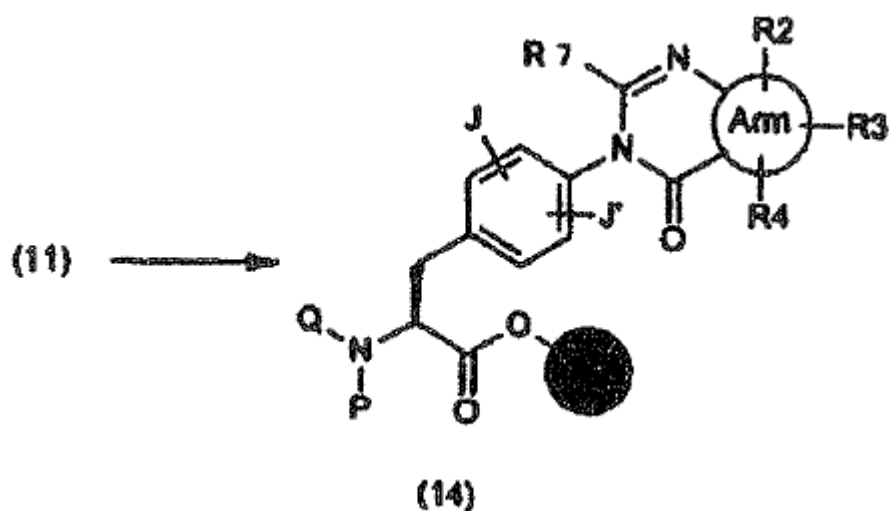
5

Entre el éster (13) donde A representa la fórmula general (3) y W es C(-R7) en la fórmula general (1), en particular aquéllos en que R7 es un grupo alquiltio inferior, un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo arilo o un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo heteroarilo se puede obtener haciendo reaccionar el éster (12) con reactivos tales como haluro de alquilo y haluro de arilo.

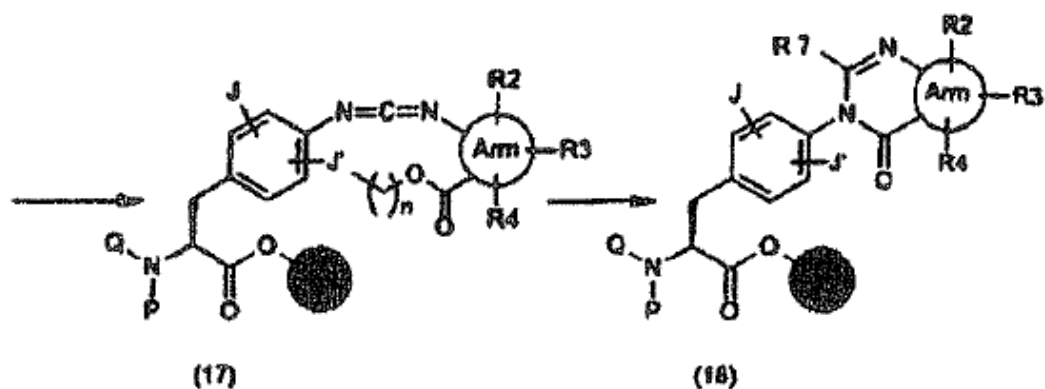
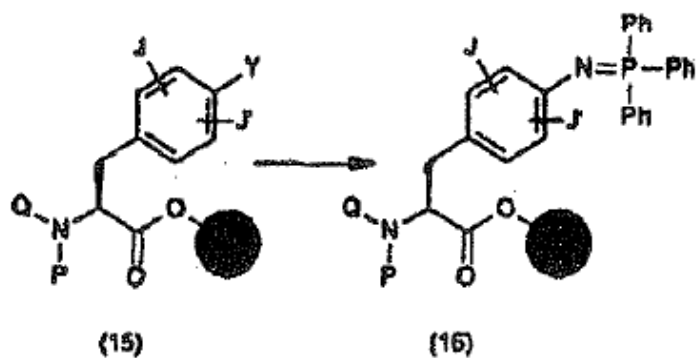
10



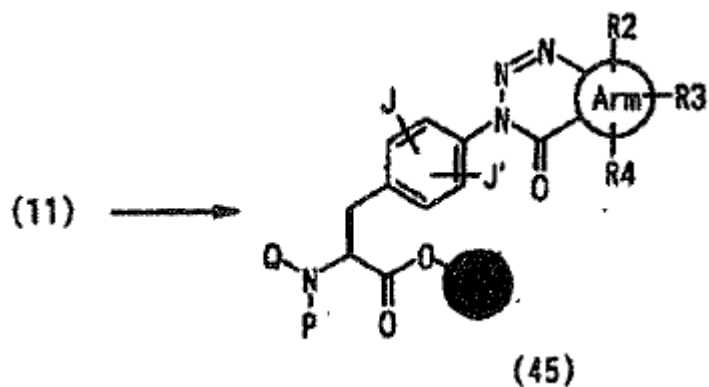
Además, entre el éster (14) donde A representa la fórmula general (3) y W es C(-R7) en la fórmula general (1), particularmente aquéllos en que R7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquínilo inferior, un grupo alquínilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alcoxilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alcoxilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo cicloalquiloxi que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxilo inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, grupo carboxilo, un grupo alquilo carbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanóilo inferior, un grupo aroílo, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, se puede obtener haciendo reaccionar la amina (11) con varios ortoformatos o equivalentes de los mismos. Dicho éster además se puede obtener por oxidación después de hacerlo reaccionar con aldehído o acetal.



Entre el éster (14) donde A representa la fórmula general (3) y W es C(-R7) en la fórmula general (1), particularmente aquéllos en que R7 es un grupo amino sustituido se puede sintetizar de la siguiente forma: Primero, Y en un éster (15) es un grupo tal como un grupo azida y un grupo amino y cada uno puede ser cambiado a una iminofosfina (16) haciéndolo reaccionar con trifenilfosfina o trifenilfosfina bajo la existencia de ácido diisopropilazodicarboxílico respectivamente. A continuación, se obtiene carbodiimida (17) (n es 0 a 4) mediante la reacción de Aza-Wittig de la iminofosfina (16) con un isocianato que tiene un grupo carboxilato en la posición orto. Después del ataque nucleofílico a la carbodiimida de la amina y el cierre del anillo posteriormente, se puede sintetizar el éster (18).

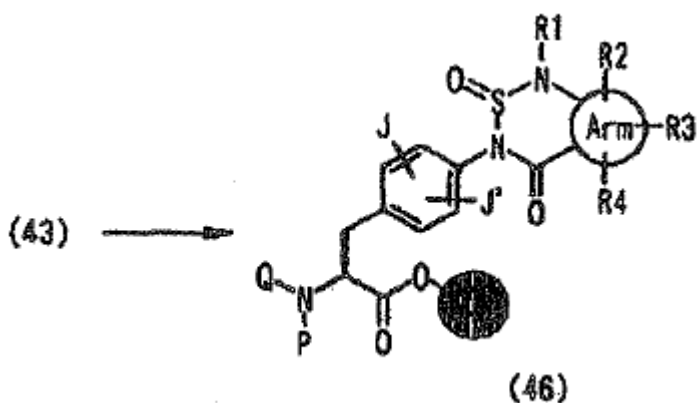


Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (45) donde A representa la fórmula general (3), W es N y X es C(=O) en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener haciendo reaccionar la amina (11) con un nitrito de sodio en un disolvente tal como ácido acético.

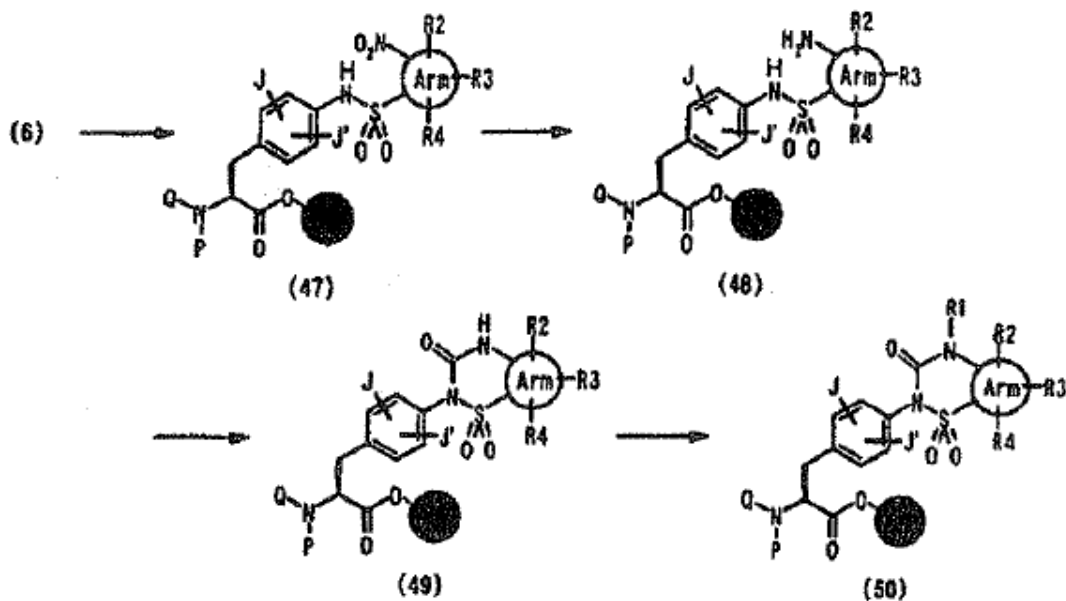


5

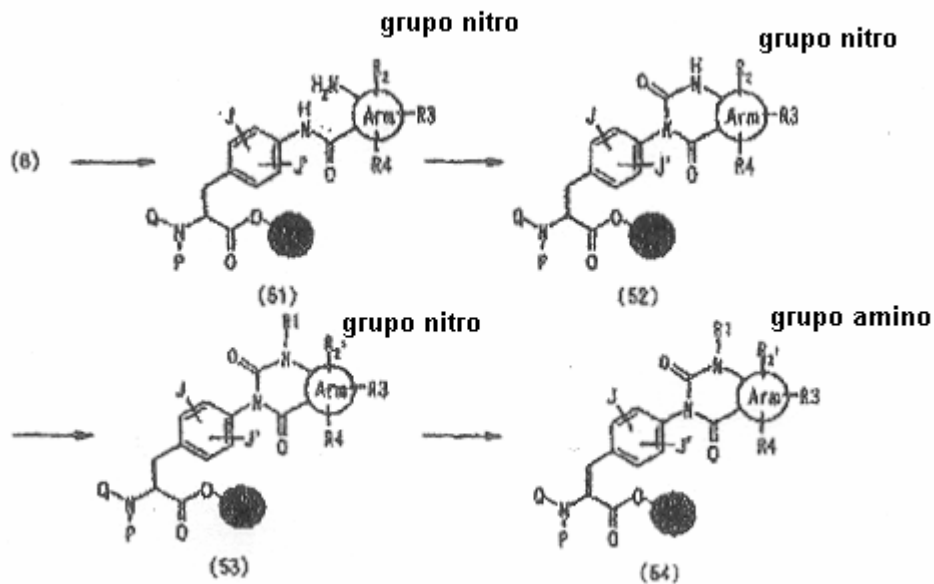
Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (46) donde A representa la fórmula general (2), U es S(=O) y V es C(=O) en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener haciendo reaccionar la amina (43) con, por ejemplo, un cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano.



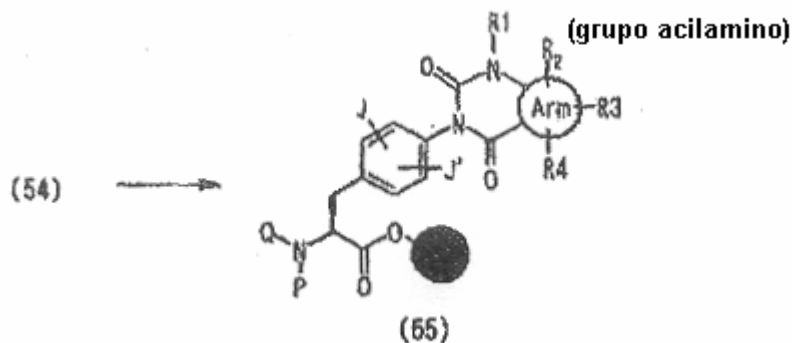
Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (50) donde A representa la fórmula general (2), U es C(=O) y V es S(=O)₂ en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener mediante el siguiente método. Primero, una sulfonamida (47) se puede obtener haciendo reaccionar la amina (6) con un cloruro de sulfonilo que tiene un grupo nitro en la posición orto bajo la existencia de una base tal como 2,6-lutidina en un disolvente tal como NMP y diclorometano. A continuación, se obtiene una amina (48) reduciendo un grupo nitro con SnCl₂ o hidratos del mismo y se cicla con reactivos tales como CDI, trifosgeno o p-nitrofenilcloroformiato para obtener (49). Posteriormente, el haluro de alquilo se hace reaccionar para obtener dicho éster.



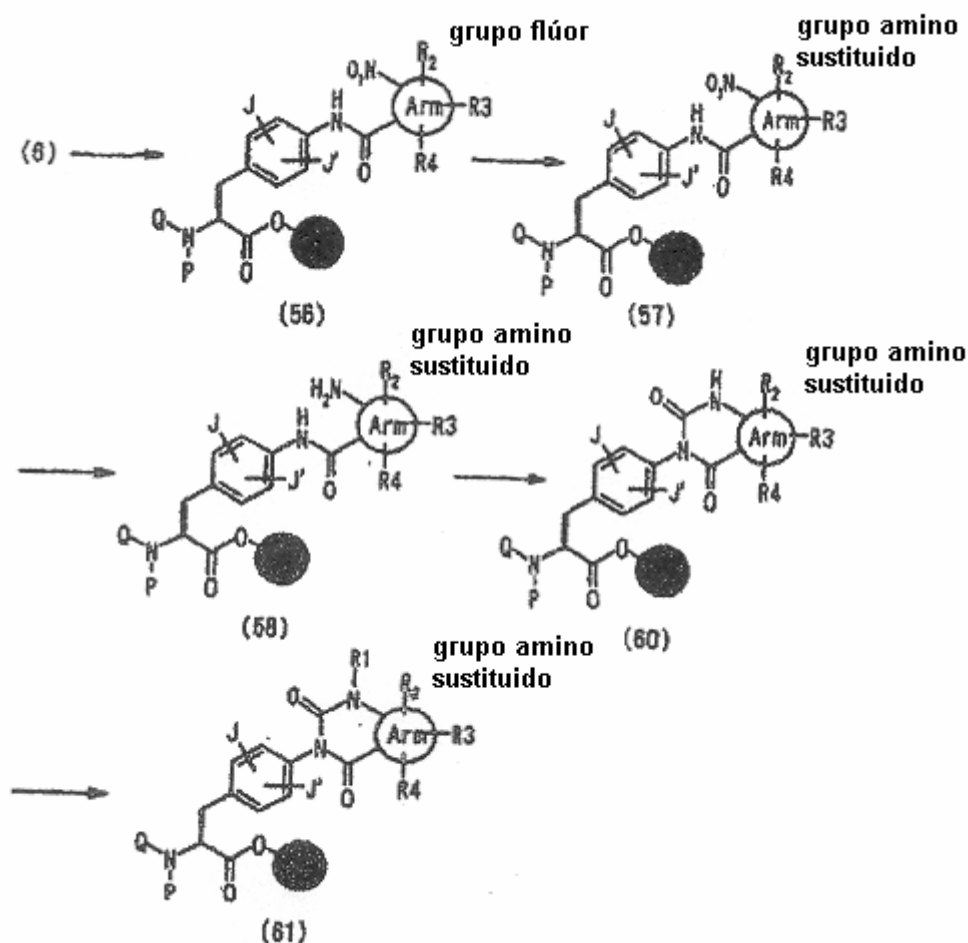
Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (54) donde A representa la fórmula general (2), U y V son ambos C(=O) y V R₂, R₃ o R₄ es un grupo amino en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener mediante el siguiente método. Primero, una amida (51) se puede obtener haciendo reaccionar la amina (6) con un ácido carboxílico que tiene un grupo nitro como sustituyente y un grupo amino en la posición orto activado mediante el uso de un agente de condensación tal como DIC y, si fuera necesario, un aditivo adecuado tal como HOAt o HOBt en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP o diclorometano. A continuación, se obtiene (52) al ser ciclado por reactivos tales como CDI, trifosgeno o p-nitrofenilcloroformiato. Después de la reacción con haluro de alquilo, la amina (54) se puede obtener reduciendo un grupo nitro con SnCl₂, hidratos de los mismos o similares.



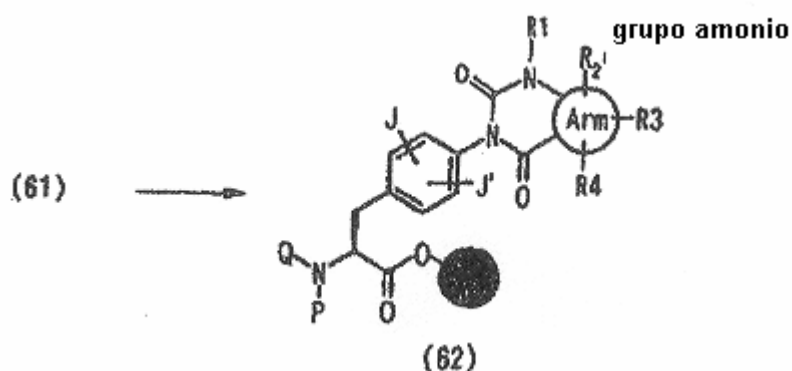
Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (55) donde A representa la fórmula general (2), U y V son ambos C(=O) y R2, R3 o R4 es un grupo acilamino en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener haciendo reaccionar (54) con haluro de acilo bajo la existencia de una base tal como piridina en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP y diclorometano.



Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (61) donde A representa la fórmula general (2), U y V son ambos C(=O) y R2, R3 o R4 es un grupo amino sustituido en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener mediante el siguiente método. Primero, una amida (56) se puede obtener haciendo reaccionar la amina (6) con un ácido carboxílico que tiene un grupo fluoro en forma de un sustituyente y un grupo nitro en la posición orto, activado mediante el uso de un agente de condensación tal como DIC y, si fuera necesario, un aditivo adecuado tal como HOAt o HOBt en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP o diclorometano. A continuación, se puede obtener una amina (57) haciendo reaccionar la amida (56) con una amina sustituido en un disolvente tal como NMP y DMSO, y (58) se obtiene reduciendo el grupo nitro con SnCl2, hidratos del mismo o similares. Después de obtener (60) ciclando (58) por reactivos tales como CDI, trifosgeno y p-nitrofenilcloroformiato, (61) se puede obtener mediante la reacción de Mitsunobu utilizando un alcohol, ácido diisopropilazodicarboxílico y similar.

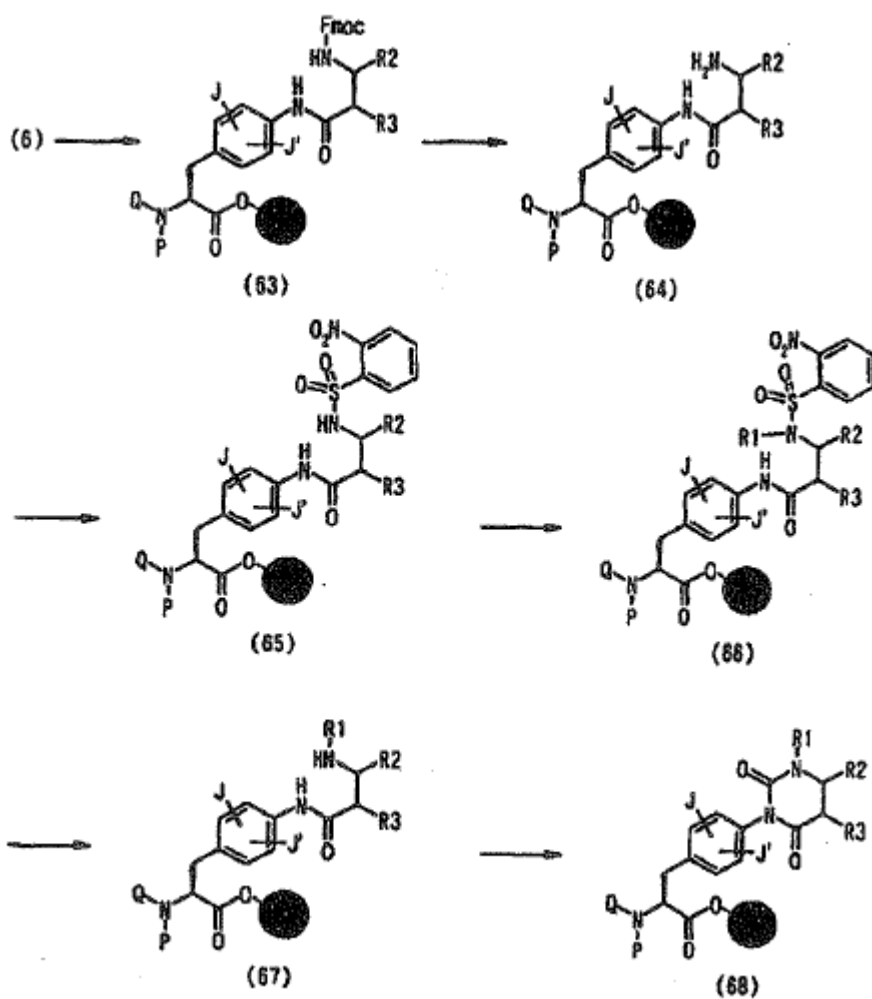


Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (62) donde A representa la fórmula general (2), U y V son ambos C(=O) y R₂, R₃ o R₄ es un grupo amonio en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener haciendo reaccionar (61) con haluro de alquilo bajo la existencia de una base tal como piridina en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP y diclorometano.

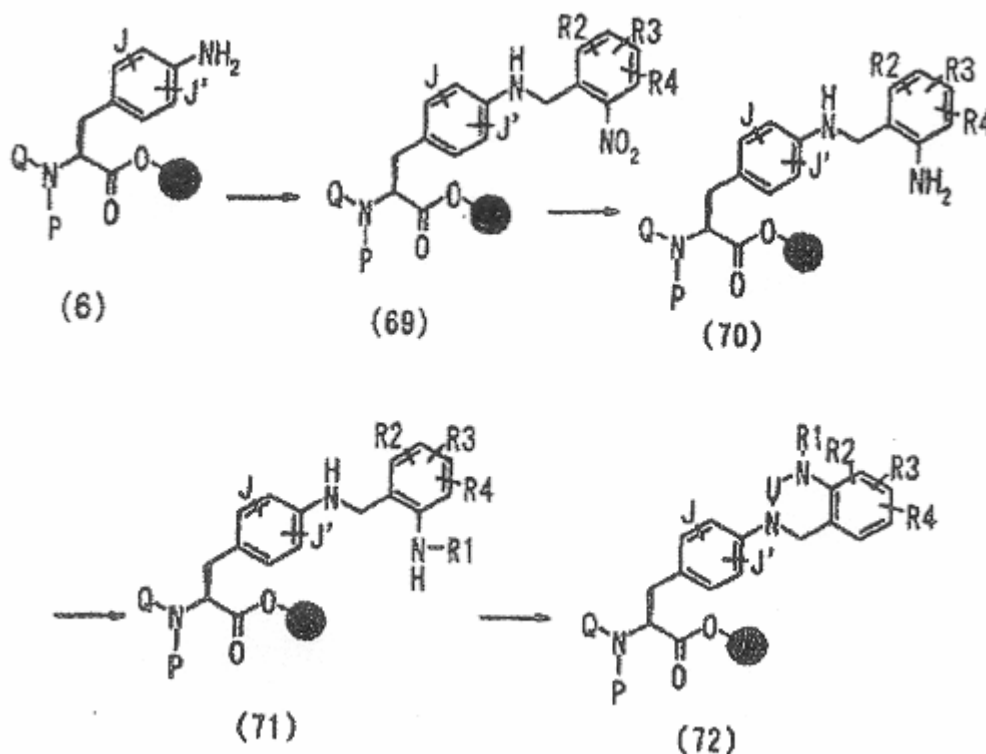


Conforme el ejemplo de los métodos para sintetizar un éster (68) donde A representa la fórmula general (3-2) en la fórmula general (1), dicho éster se puede obtener mediante el siguiente método. Primero, una amida (63) se puede obtener haciendo reaccionar la amina (6) con un ácido carboxílico que tiene un grupo amino protegido con Fmoc en la posición β activado mediante el uso de un agente de condensación tal como DIC y, si fuera necesario, un aditivo adecuado tal como HOAt o HOBt en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP o diclorometano. A continuación, una amina (64) se puede obtener eliminando Fmoc y posteriormente una sulfonamida (65) se puede obtener haciendo reaccionar (64) con un cloruro de sulfonilo que tiene un grupo nitró como sustituyente bajo la existencia de una base tal como 2,6-lutidina en un disolvente tal como NMP y diclorometano. Además, (66) se puede obtener haciendo reaccionar (65) con haluro de alquilo bajo la existencia de una base tal como diisopropiletilamina, y posteriormente una amina (67)

se puede obtener haciendo reaccionar (66) con mercaptoetanol, diazabicycloundeceno, etc. El compuesto se cicla mediante reactivos tales como CDI, trifosgeno y -nitrofenilcloroformiato para obtener el éster (68).

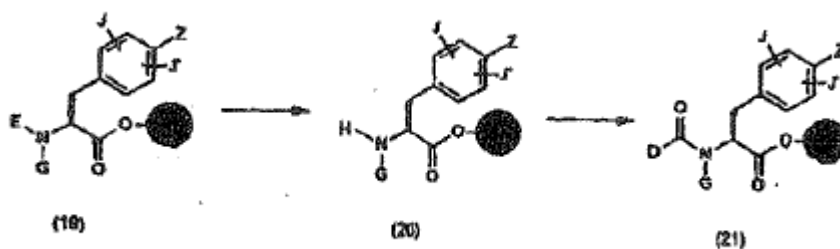


Cuando A en el derivado de fenilalanina (1) de la presente invención representa la fórmula general (3-3) y Arm es un anillo de benceno, el éster se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente método. El mismo método se puede aplicar incluso cuando Arm es diferente de un anillo de benceno.



Primero, la amina (6) se hace reaccionar con un metilbenceno halogenado que tiene un grupo nitro en la posición orto para obtener una bencilamina (69). Después de que dicha bencilamina es reducida por cloruro de estaño y similar para obtener una amina (70), una amina (71) se puede obtener convirtiendo la amina en el anillo de benceno de la parte bencilo introducida en el grupo mono R₁ sustituido mediante varios métodos. Un éster (72) se puede obtener siendo finalmente ciclizado por reactivos tales como CDI, trifosgeno y p-nitrofenilcloroformiato.

La parte D-T en la fórmula general (1) se puede construir de la siguiente forma. Por ejemplo, cuando T es C(=O) y B es un grupo hidroxilo en la fórmula (1), si, en el éster (19), el sustituyente G tiene la estructura C, el sustituyente o los sustituyentes que se pueden convertir en C en un cierto punto del proceso de síntesis o el o los sustituyentes que tienen una estructura protegida en forma adecuada, entonces el sustituyente Z tiene la estructura de (2), (3), (3-1), (3-2) o el o los sustituyentes que se pueden convertir en A en un cierto punto del proceso de síntesis o el o los sustituyentes tiene una estructura protegida en forma adecuada, el éster (19) puede ser convertido en la amina (20) eliminando un grupo o grupos protectores en las condiciones adecuadas que dependen del grupo protector E. Por ejemplo, cuando el grupo Fmoc (grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo) se utiliza como E, los grupos protectores se pueden eliminar con una base tal como piperidina en un disolvente tal como DMF. La amina (20) puede ser convertida en la amida (21) mediante la condensación del ácido carboxílico utilizando un agente de condensación tal como DIC y, si fuera necesario, un aditivo adecuado tal como HOAt y HOEt en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP y diclorometano.



Además, la amina (20) se hace reaccionar con haluro de acilo, anhídrido carboxílico, haluro de sulfonilo y sulfonil anhídrido bajo la existencia de una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina y N,N-dimetilaminopiridina o una base inorgánica tal como carbonato de potasio y carbonato de sodio en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP y diclorometano y a continuación puede formar la correspondiente estructura amida y la estructura sulfonamida.

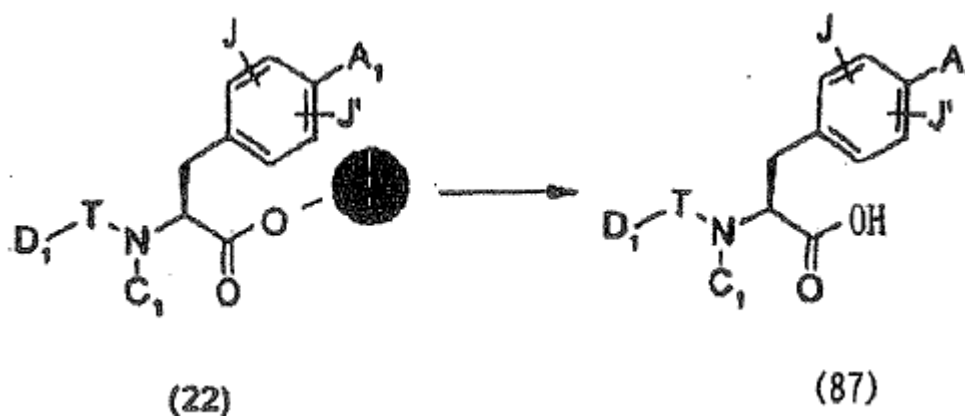
Además, la amina (20) se hace reaccionar con varios isocianato e isotiocianato bajo la existencia de una base orgánica, si fuera necesario, tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina y N,N-dimetilamino piridina en un disolvente orgánico tal como DMF, tolueno y diclorometano y a continuación puede formar la correspondiente estructura urea y la estructura tiourea.

Los ésteres sintetizados por los métodos arriba descritos tales como (9), (12), (13), (14), (18), (21), (44), (45), (46), (50), (54), (55), (61), (62), (68) y (72) se separan de una resina en condiciones adecuadas para obtener un ácido carboxílico (87). Por ejemplo, cuando se utiliza la resina Wang, si, en el éster (22), cada uno de A1, C1, y D1 es A, C, y D respectivamente o un grupo que se convierte en A, C, y D respectivamente en la condición de escisión, el éster (22) se trata con una solución ácida que incluye TFA (ácido trifluoroacético) en la misma para obtener una solución del ácido carboxílico (87). Además, el ácido carboxílico puro (87) se puede obtener aplicando métodos de aislamiento y purificación bien conocidos tales como concentración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, HPLC y recristalización al ácido carboxílico obtenido de este modo (87).

El compuesto donde B representa un grupo alcoxilo inferior en la fórmula general (1) se puede obtener condensando el ácido carboxílico (87) con un alcohol inferior adecuado bajo la existencia de un agente de condensación adecuado o catalizador ácido.

El compuesto donde B representa un grupo hidroxilamino inferior en la fórmula general (1) se puede obtener condensando el ácido carboxílico (87) con una hidroxilamina bajo la existencia de un agente de condensación adecuado.

El derivado de fenilalanina (1) se puede sintetizar aplicando los métodos de fase sólida que se mostraron anteriormente a los métodos de fase de solución, seleccionando un grupo protector adecuado y utilizando métodos de purificación y aislamiento bien conocidos.



Cuando los compuestos de la fórmula general (1) pueden formar sales de los mismos, es suficiente que las sales sean las aceptables para uso farmacéutico. Cuando el compuesto tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxílico, las sales pueden ser sales de amonio, o sales del mismo con metales alcalinos, por ej., sodio y potasio, sales del mismo con metales alcalinotérreos, por ej., calcio y magnesio, sales del mismo con aluminio y zinc, sales del mismo con aminas orgánicas, por ej., trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina y dicitohexilamina, y sales del mismo con aminoácidos básicos, por ej., arginina y lisina. Cuando el compuesto tiene un grupo básico, las sales pueden ser aquellas con ácidos inorgánicos, por ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; aquellas con ácidos orgánicos, por ej., ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, y ácido succínico; y aquellas con ácidos organosulfónicos, por ej., ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales se pueden formar mezclando un compuesto de la fórmula general (1) con un ácido o base necesaria en una relación apropiada en un disolvente o dispersante o por intercambio de cationes o reacción de intercambio aniónico con otra sal.

Los compuestos de la fórmula general (1) de la presente invención incluyen además solvatos de los mismos tales como hidratos y aductos de alcohol de los mismos.

Los compuestos de la fórmula general (1) y las sales de los mismos se administran como están o en la forma de varias composiciones farmacéuticas a los pacientes. Las formas de dosificación de las composiciones farmacéuticas son, por ejemplo, comprimidos, polvos, píldoras, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, comprimidos recubiertos con azúcar, preparaciones de depósito y jarabes. Se pueden preparar con asistentes de preparación ordinaria mediante un método ordinario.

Por ejemplo, los comprimidos se preparan mezclando el derivado de fenilalanina, el principio activo de la presente invención, con cualquiera de los adyuvantes conocidos tales como diluyentes inertes, por ej., lactosa, carbonato de calcio y fosfato de calcio; aglutinantes, por ej., acacia, almidón de maíz y gelatina; agentes extendedores, por ej., ácido algínico, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; agentes endulzantes, por ej., sacarosa, lactosa y

sacarina; saborizantes, por ej., menta, aceite akamono (*Gaultheria aderothrix*) y cereza; lubricantes, por ej., estearato de magnesio, talco y carboximetil celulosa; excipientes para cápsulas de gelatina blanda y supositorios, por ej., grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales y aceites endurecidos; y excipientes para soluciones, por ej., agua, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcares invertidos, glucosa y aceites vegetales.

5 El antagonista que contiene un compuesto o los compuestos de la fórmula general anterior (1) o la sal o sales de los mismos como principio activo se utiliza como agente terapéutico o agente de prevención para enfermedades en las cuales el proceso de adhesión que depende de la integrina $\alpha 4$ participa en la patología, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, 10 restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores, rechazo de trasplantes, etc.

La dosificación del compuesto de la fórmula general (1) o una sal del mismo que se utiliza a los fines antes descritos varía dependiendo del efecto terapéutico deseado, el método de administración, el período de tratamiento, y la edad y el peso corporal del paciente. La dosificación usualmente es 1 μg a 5 g al día para adultos en la administración oral, y 0,01 μg hasta 1 g al día para adultos en la administración parenteral.

15 (Ejemplos)

Los siguientes ejemplos además ilustrarán la presente invención, los cuales son sólo realizaciones preferidas de la invención y de ninguna manera limitan la invención.

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (23) la cual tiene un sustituyente o sustituyentes del ejemplo 1 de la tabla 1.

20 Proceso 1. Preparación de resina

Se añadieron Fmoc-Fe(4-nitro)-OH (2,5g), cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (0,745 ml) y piridina (1,5 ml) en una solución de NMP (25 ml) a resina Wang (0,76mmoles/g, 2,3g) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF tres veces, diclorometano tres veces y NMP 25 dos veces. A fin de llevar a cabo la cobertura de un grupo hidroxilo sin reaccionar sobre la resina, la resina se trató con anhídrido acético (20 ml), piridina (20 ml) y NMP (20 ml) durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF tres veces, y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Eliminación del grupo Fmoc

Una solución en DMF de piperidina 20% (25 ml) se añadió a la resina obtenida en el proceso 1 y se hizo reaccionar durante 15 minutos. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF y diclorometano 30 tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 3. Reacción de acilación

Se añadieron cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (1,1 ml), 2,6-lutidina (1,6 ml) y NMP (26 ml) a 2,0g de la resina obtenida en el proceso 2 y se hizo reaccionar durante 6 horas. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

35 Proceso 4. Reducción del grupo nitro

Se añadió solución en NMP (30 ml) • EtOH (1,5 ml) de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15,0 g) a 1,5 g de la resina obtenida en el proceso 3 y se hizo reaccionar durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente de la reacción, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces.

Proceso 5. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona

40 Se hicieron reaccionar 2g de la resina obtenida en el proceso 4 en solución de NMP (32 ml) de 2-isocianatobenzoato de metilo (1,92 g) durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente de la reacción, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces. Se añadió solución en DMF de piperidina 20% a la resina durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

45 Proceso 6. Alquilación

Se añadieron yoduro de metilo (0,75 mmoles), 18-corona-6 (30mg), NMP (1 ml) y K_2CO_3 (35 mg) a 20 mg de la resina obtenida en el proceso 5 y se hizo reaccionar durante 3 días. Después de eliminar el disolvente de reacción, la resina se lavó con DMF, agua, DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 7. Escisión de la resina

La resina que se obtuvo en el proceso 6 se trató con ácido trifluoroacético que contiene 5% de agua durante 1 hora. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía líquida de alta presión (agua/acetonitrilo) para obtener 8 mg del compuesto deseado.

5 EM (ESI MH⁺): 512 CHNO : C₂₅H₁₉C₁₂N₃O₅

Ejemplos 2 a 7

10 Los compuestos que se describen a continuación se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1 salvo que los reactivos de alquilación correspondientes se utilizaron en el proceso 6 del ejemplo 1. Mientras tanto, R en la Tabla 1 es un sustituyente o sustituyentes en la siguiente fórmula general (23) y el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 se repitió en el Ejemplo 2 salvo que el Proceso 6 del Ejemplo 1 no se llevó a cabo.

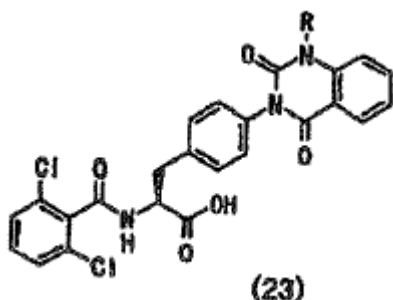


Tabla 1

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH ⁺)
1	Me-	512
2	H-	408
3	Et-	526
4	2,6-difluorobencilo	624
5	4-(1-pirrolidino)bencenocarbonilmetilo	685
6	NCCH ₂ -	537
7	HOC(=O)CH ₂ -	556

15 Ejemplo 8. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (24) la cual tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 8 de la Tabla 2

Proceso 1. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona y eliminación del grupo Fmoc.

Un grupo nitro de la resina (1 g) que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 1 se redujo de acuerdo con el Proceso 4 del Ejemplo 1, y el anillo de quinazolin-2,4-diona se construyó y el grupo Fmoc se eliminó de acuerdo con el Proceso 5 del Ejemplo 1.

20 Proceso 2. Acilación, alquilación y escisión de la resina

La acilación se realizó utilizando la resina obtenida en el Proceso 1 del Ejemplo 8 (25 mg), ácido 2,6-dimetil benzoico (0,4 mmoles), DIC (0,4 mmoles), HOAt (0,4 mmoles) y NMP (2 ml). A continuación, la alquilación se realizó de acuerdo con el Proceso 6 del Ejemplo 1 y la escisión de la resina y la purificación se realizó mediante el mismo proceso que el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado (9 mg).

25 EM (ESI MH-E) : 472

CHNO : C₂₇H₂₅N₃O₅

Ejemplos 9 a 13

Los compuestos que se describen a continuación se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 8 salvo que el correspondiente ácido carboxílico se utilizó en el Proceso 2 del Ejemplo 8. R en la Tabla 2 es un sustituyente o sustituyentes en la siguiente fórmula general (24). Además, dos veces tanto como sea posible DIC y HOAt que se utilizaron en el Proceso 2 del Ejemplo 8 se utilizaron en el Ejemplo 13, para obtener el compuesto deseado (7 mg).

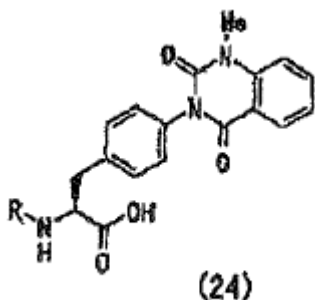


Tabla 2

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH ⁺)
8	2,6-dimetilbenzoílo	472
9	2,6-dimetoxibenzoílo	504
10	2-etoxibenzoílo	488
11	3,4-dimetoxicinnamoílo	530
12	ciclohexilcarbonilo	450
13	trans-4-carboxiciclohexanocarbonilo	494

10 Ejemplo 14. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (25) la cual tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 14 de la Tabla 3

Proceso 1. Construcción del anillo de quinazolin-2-tioxo-4-ona

15 La resina obtenida en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (2,00g) se hizo reaccionar en solución de NMP (25 ml) de 2-isotiocyanatobenzoato de metilo (1,40 g) durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Escisión de la resina

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 (25 mg) se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado (10 mg).

EM (ESI MH⁺) : 513

20 CHNO C₂₄H₁₇C₁₂N₃O₄S

Ejemplo 15. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (25) la cual tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 15 de la Tabla 3

Proceso 1. Acilación

25 La acilación se realizó utilizando la resina obtenida en el Proceso 2 del Ejemplo 1 (25 mg), ácido 2,6-dimetilbenzoico (0,4 mmoles), DIC (0,4 mmoles), HOAt (0,4 mmoles) y NMP (2 ml).

Proceso 2. Construcción del anillo de quinazolin-2-tioxo-4-ona

La resina obtenida en el Proceso 1 (2,00 g) se hizo reaccionar en solución de NMP (25 ml) de 2-

isotiocianatobenzoato de metilo (1,40 g) durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 3. Escisión de la resina

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 (25 mg) se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado (8mg).

EM (ESI MH⁺) : 474 CHNO : C₂₆H₂₃N₃O₄S

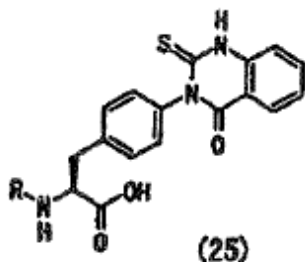


Tabla 3

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH ⁺)
14	2,6-diclorobenzoilo	513
15	2,6-dimetilbenzoilo	474

Ejemplo 16. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (26) que tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 16 de la Tabla 4

Proceso 1. Alquilación

Se añadieron bromuro de alilo (0,5 mmoles), diisopropiletilamina (1,0 mmoles) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 14 (25 mg) y se hizo reaccionar durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente en exceso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Escisión de la resina

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado (6 mg).

EM (ESI MH⁺) : 554

CHNO : C₂₇H₂₁C₁₂N₃O₄S

Ejemplos 17 a 30

Los compuestos que se muestran en la Tabla 4 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 16 salvo que se utilizó la resina que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 14 o el Proceso 2 del Ejemplo 15 y el haluro correspondiente se utilizó en el Proceso 1 del Ejemplo 16. Mientras tanto, R₁ y R₂ en la Tabla 4 son un sustituyente o sustituyentes en la siguiente fórmula general (26).

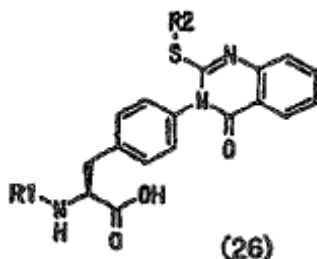


Tabla 4

Ejemplo	R1-	R2-	EM Experimental (MH+)
16	2,6-diclorobenzoílo	alilo	554
17	2,6-diclorobenzoílo	etilo	542
18	2,6-diclorobenzoílo	metilo	542
19	2,6-diclorobenzoílo	isoamilo	583
20	2,6-diclorobenzoílo	2,6-difluorobencilo	640
21	2,6-diclorobenzoílo	2-metilbencilo	618
22	2,6-diclorobenzoílo	1-feniletilo	618
23	2,6-diclorobenzoílo	4-metoxifenacilo	662
24	2,6-dimetilbenzoílo	metilo	488
25	2,6-dimetilbenzoílo	etilo	502
26	2,6-dimetilbenzoílo	alilo	514
27	2,6-dimetilbenzoílo	isoamilo	544
28	2,6-dimetilbenzoílo	2,6-difluorobencilo	600
29	2,6-dimetilbenzoílo	1-feniletilo	578

Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 18: ^1H RMN (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=6,9 Hz), 8,19 (1H, d, J=7,5 Hz)

Ejemplo 31. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (27) la cual tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 31 de la Tabla 5

Proceso 1. Acilación

Se añadieron cloruro de 2-nitrobenzoílo (4 mmoles), 2,6-lutidina (8 mmoles) y NMP a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (1,00 g) y se agitó durante 16 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Reducción del grupo nitro

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 (25 mg) se trató de acuerdo con el Proceso 4 del Ejemplo 1 para obtener la resina deseada.

Proceso 3. Ciclización con orto éster y escisión de la resina

Se añadieron ortoacetato de trimetilo (1 ml), AcOH (50 ml) y NMP (1 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 2 (25 mg) y se agitó a 50°C durante 16 horas. Después de lavarla con DMF y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado (8 mg).

EM (ESI MH+) : 496

CHNO : C₂₅H₁₉C₁₂N₃O

Ejemplos 32 a 44

Los compuestos que se muestran en la Tabla 5 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 31 salvo que la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 o el Proceso 1 del Ejemplo 15 se utilizó en el Proceso 1 del Ejemplo 31 y el correspondiente orto éster se utilizó en el Proceso 3 del Ejemplo 31. Mientras tanto, R1 y R2 en la Tabla 5 son un sustituyente o sustituyentes en la siguiente fórmula general (27).

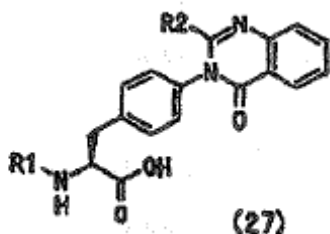


Tabla 5

Ejemplo	R1-	R2-	EM Experimental (MH+)
31	2,6-diclorobenzoílo	metilo	496
32	2,6-diclorobenzoílo	etilo	510
33	2,6-diclorobenzoílo	n-propilo	524
34	2,6-diclorobenzoílo	n-butilo	538
35	2,6-diclorobenzoílo	fenilo	558
36	2,6-diclorobenzoílo	metoxi	512
37	2,6-diclorobenzoílo	etoxi	526
38	2,6-diclorobenzoílo	clorometilo	530
39	2,6-dimetilbenzoílo	metilo	456
40	2,6-dimetilbenzoílo	n-propilo	484
41	2,6-dimetilbenzoílo	n-butilo	498
42	2,6-dimetilbenzoílo	fenilo	518
43	2,6-dimetilbenzoílo	etoxi	486
44	2,6-dimetilbenzoílo	clorometilo	490

5 Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 32: ^1H -RMN (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)

Ejemplo 45. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (28) la cual tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 45 de la Tabla 6

Proceso 1. Acilación

10 Se añadieron ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico (210 mg, 1,041 mmoles), HOAt (141 mg, 1,04 mmoles), DIC (161 μl , 1,04 mmoles) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (200 mg) y se agitó durante 64 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Reducción del grupo nitro

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 se trató de acuerdo con el Proceso 4 del Ejemplo 1.

15 Proceso 3. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona

Se añadieron carbonildiimidazol (844 mg, 5,21 mmoles) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 2 y se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de lavarla con DMF y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH+) : 632

20 CHNO : C₂₄H₁₆C₁₃N₃O₅

Ejemplos 46 a 54

Los compuestos que se muestran en la Tabla 6 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 45 salvo que se utilizó el ácido 2-nitrobenzoico sustituido respectivo correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 45. Mientras tanto, R1, R2, R3 y R4 en la Tabla 6 son un sustituyente o sustituyentes en la siguiente fórmula general (28).

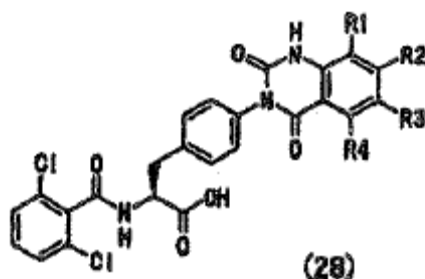


Tabla 6

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	EM Experimental (MH+)
45	cloro	H-	H-	H-	532
46	metoxi	H-	H-	H-	528
47	H-	H-	cloro	H-	532
48	H-	H-	metoxi	H-	528
49	H-	trifluorometilo	H-	H-	566
50	metilo	H-	H-	H-	512
51	H-	metoxi	metoxi	H-	558
52	H-	H-	fluoro	H-	516
53	H-	H-	H-	metilo	512
54	H-	H-	H-	cloro	532

Ejemplo 57. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (29) la cual tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 57 de la Tabla 8

Proceso 1. Acilación

Se añadieron ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico (1,63g, 8,81 mmoles), HOAt (1,2g, 8,81 mmoles), DIC (6750 ul, 4,36 mmoles) y NMP (25 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (1 g) y se agitó durante 14 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Sustitución del grupo fluoro por amina

Se añadieron isopropilamina (400 ul) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (200 mg) y se agitó durante 21 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 3. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona

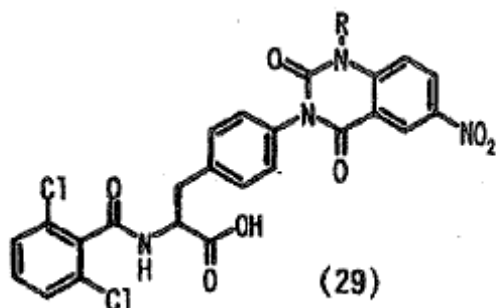
Se añadieron carbonildiimidazol (200mg) y trans-decahidronaftaleno (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 2 y se agitó a 95°C durante 15 horas. Después de lavarla con DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH+) 585

CHNO : C27H22C12N4O7

Ejemplos 58 a 65

Los compuestos que se muestran en la Tabla 8 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 57 salvo que la amina respectiva correspondiente se utilizó en el Proceso 2 del Ejemplo 57. Mientras tanto, R en la Tabla 8 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (29).



5

Tabla 8

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH+)
57	isopropilo	585
58	sec-butilo	599
59	ciclobutilo	597
60	ciclopentilo	611
61	isobutilo	599
62	ciclohexilmetilo	639
63	metilo	557
64	ciclopropilo	583
65	bencilo	633

Ejemplo 66. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (30) que tiene un sustituyente del Ejemplo 66 de la Tabla 9

10

Proceso 1. Sustitución del grupo fluoro por amina

Se añadieron solución en THF de metilamina 2,0M (3 ml) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 57 (150 mg) y se agitó durante 14 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Construcción de quinazolin-2-tioxa-4-ona

15

Se añadieron tiocarbonildiimidazol (200mg) y trans-decahidronaftaleno (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 y se agitó a 95°C durante 15 horas. Después de lavarla con DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

MS(ESI MH+) 573

20

CHNO: C₂₅H₁₈C₁₂N₄O₆S

Ejemplos 67 a 69

Los compuestos que se muestran en la Tabla 9 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 66 salvo que la amina respectiva correspondiente se utilizó en el Proceso 1 del Ejemplo 66. Mientras tanto, R en la Tabla 9 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (30).

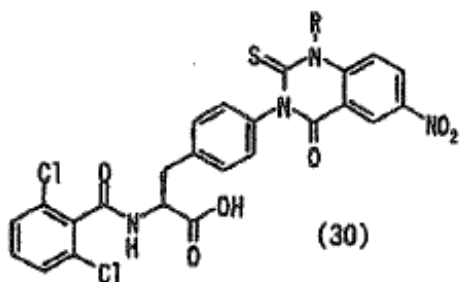


Tabla 9

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH ⁺)
66	metilo	573
67	etilo	587
68	ciclopropilo	599
69	bencilo	649

Ejemplo 70. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (31) que tiene sustituyentes del Ejemplo 70 de la Tabla 10

Proceso 1. Acilación

Se añadieron ácido 2-amino-3,6-diclorobenzoico (845mg, 4,10 mmoles), HOAt (558g, 4,10 mmoles), DIC (317 ul, 2,05 mmoles) y NMP (11,5 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (500 mg) y se agitó durante 24 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF, metanol y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona

Se añadieron carbonildiimidazol (200mg) y trans-decahidronaftaleno (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (200 mg) y se agitó a 95°C durante 15 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF, metanol y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 3. Alquilación

La resina que se obtuvo en el Proceso 2 se alquiló de acuerdo con el Proceso 6 del Ejemplo 1.

Proceso 4. Escisión de la resina

El compuesto deseado se obtuvo al ser tratado de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1.

EM (ESI MH⁺) : 580

C25H17C14N3O5

Ejemplos 71 a 80

Los compuestos de los ejemplos 71 a 75 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 70 salvo que los derivados de ácido benzoico respectivos correspondientes se utilizaron en el Proceso 1 del Ejemplo 70. El mismo procedimiento que el del Ejemplo 70 se repitió en los ejemplos 76 a 80 salvo que la alquilación en el Proceso 3 del Ejemplo 70 no se llevó a cabo. Mientras tanto, R en la Tabla 10 es sustituyente en la siguiente fórmula general (31).

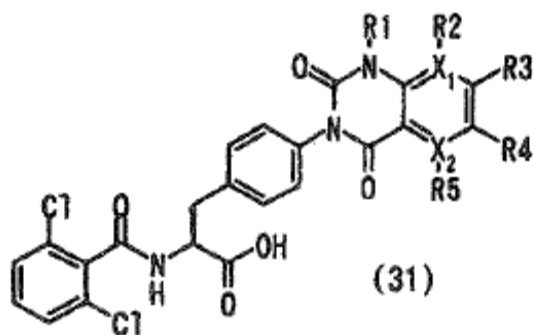


Tabla 10

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	R5	X1	X2	EM Experimental (MH+)
70	metilo	cloro	H	H	cloro	C	C	580
71	metilo	cloro	H	cloro	H	C	C	580
72	metilo	H	fluoro	H	H	C	C	530
73	metilo	H	H	Br	H	C	C	591
74	metilo	-	H	H	H	N	C	513
75	metilo	-	H	H	-	N	N	514
76	H	cloro	H	H	cloro	C	C	566
77	H	cloro	H	cloro	H	C	C	566
78	H	H	fluoro	H	H	C	C	516
79	H	-	H	H	H	N	C	499
80	H	-	H	H	-	N	N	500

5 Ejemplo 81. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (32) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 81 de la Tabla 11

Proceso 1. Acilación

La resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 se aciló de acuerdo con el Proceso 1 del Ejemplo 70.

Proceso 2. Construcción del anillo de triazeno

10 Se añadieron nitrito de sodio (150 mg) y ácido acético (4,5 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (90 mg) y se agitó durante 24 horas. Después de lavarla con DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, el compuesto deseado se obtuvo al ser tratado de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1.

EM (ESI MH+) : 551

CHNO : C₂₃H₁₄C₁₄N₄O₄

Ejemplos 82 y 83

15 Los compuestos de los ejemplos 82 y 83 que se muestran en la Tabla 11, se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 81 salvo que se utilizó el ácido 2-aminobenzoico respectivo correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 81. Mientras tanto, R1, R2, R3 y R4 en la Tabla 11 son sustituyentes en las siguientes fórmulas generales (32).

Ejemplo 84. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (32) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 84 de la Tabla 11.

Proceso 1. Acilación, reducción del grupo nitro

La acilación se realizó utilizando la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (1 g), ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (1,62g, 8,21 mmoles), DIC (635 ul, 4,11 mmoles), HOAt (1,12 g, 8,21 mmoles) y NMP (23 ml). A continuación, el grupo nitro se redujo de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 31.

Proceso 2. Construcción del anillo de triazeno, escisión de la resina.

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 se trató de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 81 y, a continuación se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 513

CHNO : C₂₄H₁₈C₁₂N₄O₅

Ejemplos 85 a 89

Los compuestos de los ejemplos 85 a 89 que se muestran en la Tabla 11, se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 84 salvo que se utilizó el ácido 2-nitrobenzoico respectivo correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 84. Mientras tanto, R1, R2, R3 y R4 en la Tabla 11 son sustituyentes en las siguientes fórmulas generales (32).

Ejemplo 90. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (32) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 90 de la Tabla 11

Proceso 1. Construcción del anillo de triazeno, escisión de la resina.

La resina que se obtuvo en el Proceso 2 del Ejemplo 31 se trató de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 81 y, a continuación se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) 483

CHNO : C₂₃H₁₆C₁₂N₄O₄

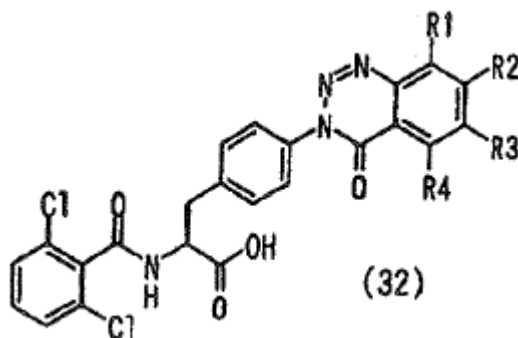


Tabla 11

Ejemplo	R1-	R2-	R3	R4	EM Experimental (MH+)
81	cloro	H-	H-	cloro	551
82	cloro	H-	cloro	H-	551
83	H-	flúor	H-	H-	501
84	H-	H-	metoxi	H-	513
85	H-	H-	flúor	H-	501
86	metilo	H-	H-	H-	497
87	H-	H-	cloro	H-	517
88	cloro	H-	H-	H-	517
89	H-	H-	H-	metilo	497
90	H-	H-	H-	H-	483

Ejemplo 91. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (33) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 91 de la Tabla 12

5 Proceso 1. Acilación, reducción del grupo nitro

La acilación y la reducción de un grupo nitro se llevaron a cabo de acuerdo con el Proceso 1 del Ejemplo 84 utilizando la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1.

Proceso 2. Ciclización por orto éster y escisión de la resina

10 Se añadieron tetraetoximetano (800 ul), ácido acético (200 ul) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (150 mg) y se agitó a 55°C durante 15 horas. Después de lavarla con DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH+) 556

CHNO : C₂₇H₂₃C₁₂N₃O₆

15 Ejemplos 92 a 94

Los compuestos de los Ejemplos 92 a 94 que se muestran en la Tabla 12, se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 91 salvo que se utilizó el ácido 2-nitrobenzoico respectivo correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 91. Mientras tanto, R1, R2, R3 y R4 en la Tabla 12 son sustituyentes en las siguientes fórmulas generales (33).

20 Ejemplo 95. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (33) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 95 de la Tabla 12

Proceso 1. Acilación

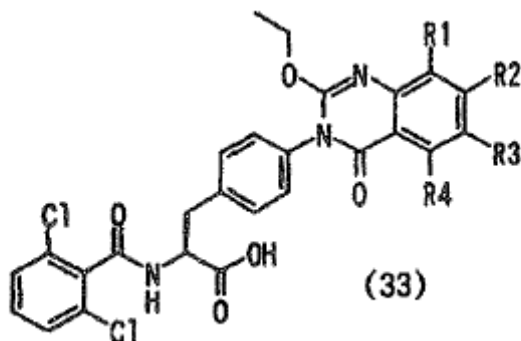
25 Se añadieron ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (636 mg, 4,10 mmoles), HOAt (558g, 4,10 mmoles), DIC (317 ul, 2,05 mmoles) y NMP (11,5 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (500 mg) y se agitó durante 24 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF, metanol y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2: Ciclización con orto éster y escisión de la resina

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 se ciclizó de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 91 y a continuación el compuesto deseado se obtuvo al ser tratado de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1.

EM (ESI MH⁺) : 544

CHNO : C₂₆H₁₂O₂Cl₂N₃



5

Tabla 12

Ejemplo	R1-	R2-	R3-	R4-	EM Experimental (MH ⁺)
91	H-	H-	metoxi	H-	556
92	H-	H-	fluoro	H-	544
93	H-	H-	cloro	H-	560
94	H-	H-	H-	metilo	540
95	H-	fluoro	H-	H-	544

Ejemplo 96. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (34) que tiene un sustituyente del Ejemplo 96 de la Tabla 13

10

Proceso 1. Acilación, reducción del grupo nitro

La acilación se realizó haciendo reaccionar la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (1 g) con el ácido 6-metoxi-2-nitrobenzoico (1,49g, 8,21 mmoles), DIC (635 ul, 4,11 mmoles), HOAt (1,12 g, 8,21 mmoles) y NMP (23 ml) durante 18 horas. A continuación, el grupo nitro se redujo de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 31.

Proceso 2. Ciclización

15

Se añadieron carbonildiimidazol (400 ul) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (200 mg) y se agitó a 95°C durante 15 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF, metanol y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 3. Alquilación

20

Se añadieron yoduro de etilo (200 ul) y tetrametil guanidina (200 ul) a la resina que se obtuvo en el Proceso 2 (200 mg) y se agitó durante 24 horas. Después de lavarla con agua, DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 540

CHNO C₂₇H₂₃C₁₂N₃O₅

Ejemplo 97

25

Los compuestos del Ejemplo 97 que se muestran en la Tabla 13 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 96 salvo que se utilizó el haluro respectivo correspondiente en el Proceso 3 del Ejemplo 96. Mientras tanto, R en la Tabla 13 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (34).

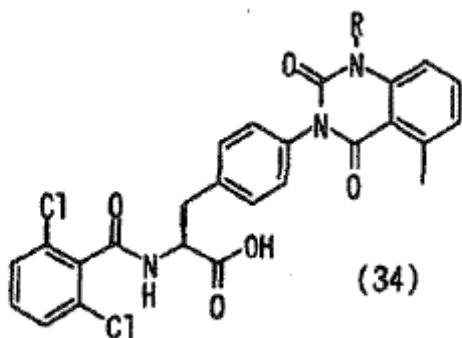


Tabla 13

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH ⁺)
96	etilo	540
97	bencilo	602

Ejemplo 98. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (35) que tiene sustituyentes del Ejemplo 98 de la Tabla 14

Proceso 1: Sulfonamidación, reducción del grupo nitro

Se añadieron cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilp (450 mg), 2,6-lutidina (450 ul) y diclorometano (10 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (400mg) y se agitó durante 14 horas. Después de lavarla con DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, el grupo nitro se obtuvo se redujo de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 31.

Proceso 2. Ciclización

Se añadieron carbonildiimidazol (400 ul) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (200 mg) y se agitó a 95°C durante 15 horas. Después de eso, la resina se lavó con DMF, metanol y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 3. Alquilación, escisión de la resina

Se añadieron yoduro de metilo (400 ul), diisopropiletilamina (400 ul) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 2 (200 mg) y se agitó durante 17 horas. Después de lavarla con agua, DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 548

CHNO : C₂₄/H₁₉C₁₂N₃O₆S

Ejemplos 99 a 103

Los compuestos que se muestran en la Tabla 14 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 98 salvo que se utilizaron los cloruros de sulfonilo respectivos correspondientes en el Proceso 1 del Ejemplo 98. Mientras tanto, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ en la Tabla 14 son sustituyentes en la siguiente fórmula general (35) y el mismo procedimiento que el del Ejemplo 98 se repitió en los ejemplos 101 a 103 salvo que la alquilación en el Proceso 3 del Ejemplo 98 no se llevó a cabo.

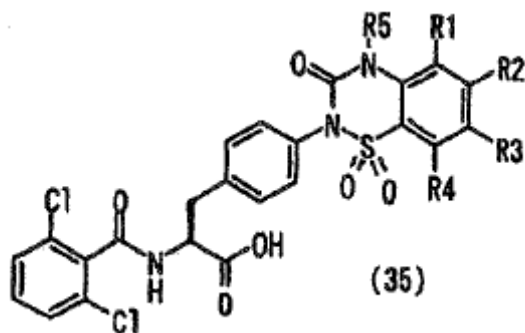


Tabla 14

Ejemplo	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	EM Experimental (MH ⁺)
98	H-	H-	H-	H-	metilo	548
99	H-	metoxi	H-	H-	metilo	578
100	H-	trifluorometilo	H-	H-	metilo	616
101	H-	H-	H-	H-	H-	534
102	H-	metoxi	H-	H-	H-	564
103	H-	trifluorometilo	H-	H-	H-	602

Ejemplo 104. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (36) que tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 104 de la Tabla 15

Proceso 1. Acilación, Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona.

Alquilación y reducción del grupo nitro

La acilación se llevó a cabo utilizando la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (500 mg), ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (746 mg, 4,10 mmoles), DIC (317, ul, 2,05 mmoles) HOAt (558 mg, 4,10 mmoles) y NMP (11,5 ml). A continuación el anillo quinazolin-2,4-diona se construyó de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 96 y la alquilación se realizó de acuerdo con el Proceso 6 del Ejemplo 1. Además, el grupo nitro se redujo de la misma forma que en el Proceso 4 del Ejemplo 1.

Proceso 2. Acilación

Se añadieron anhídrido acético (600 ul), piridina (600 ul) y NMP (3 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 y se agitó durante 19 horas. Después de lavarla con agua, DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 569 CHNO : C₂₇H₂₂C₁₂N₄O₆

Ejemplos 105 a 107

Los compuestos que se muestran en la Tabla 15 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 104 salvo que se utilizó el cloruro de ácido correspondiente en el Proceso 2 del Ejemplo 104. Mientras tanto, R en la Tabla 15 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (36) y el mismo procedimiento que el del Ejemplo 104 se repitió en el Ejemplo 107 salvo que la acilación en el Proceso 2 del Ejemplo 104 no se llevó a cabo.

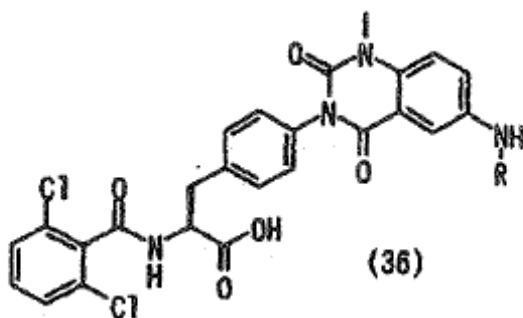


Tabla 15

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH+)
104	acetilo	569
105	metoxiacetilo	599
106	pivaloilo	611
107	H	527

Ejemplo 108. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (37) que tiene un sustituyente del

Proceso 1. Acilación

La resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (1 g) se aciló utilizando ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (1,63g, 8,81 mmoles), DIC (675 ul, 4,36 mmoles), HOAt (1,2 g, 8,81 mmoles) y NMP (25 ml).

Proceso 2. Sustitución del grupo fluoro con amina.

Reducción del grupo nitro

Solución en THF de 2,0M de dimetilamina (3 ml) y NMP (2 ml) se añadieron a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (200mg) y se agitó durante 14 horas. Después de lavarla con agua, DMF y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, el grupo nitro se obtuvo se redujo de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 31.

Proceso 3. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona

La resina que se obtuvo en el Proceso 2 se trató de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 96 para construir el anillo quinazolin-2,4-diona.

Proceso 4. Alquilación

Se añadieron trifenilfosfina (520mg), metanol (80 ul), solución en tolueno de ácido diisopropilazodicarboxílico 40% (1 ml) y diclorometano (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 3 y se agitó durante 7 horas. Después de lavarla con agua, DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH+) : 555

CHNO : C₂₇H₂₄C₁₂N₄O₅

Ejemplos 109 a 111

Los compuestos de los ejemplos 109 a 111 que se muestran en la Tabla 16 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 108 salvo que se utilizó la amina correspondiente en el Proceso 2 del Ejemplo 108. Mientras tanto, R en la Tabla 16 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (37).

Ejemplo 112. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (37) que tiene un sustituyente del

Proceso 1. Sustitución del grupo fluoro por amina

Reducción del grupo nitro

Se añadieron solución en THF de dimetilamina 2,0M (3 ml) y NMP (2 ml) a la resina (200 mg) que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 108 y se agitó durante 14 horas. Después de lavarla con agua, DMF y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, el grupo nitro se obtuvo se redujo de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 31.

Proceso 3. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona

5 La resina que se obtuvo en el Proceso 2 se trató de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 96 para construir el anillo quinazolin-2,4-diona.

Proceso 4. Alquilación

10 Se añadieron yoduro de metilo (400 ul), diisopropiletilamina (400 ul) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 3 (200 mg) y se agitó durante 17 horas. Después de lavarla con agua, DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 569 CHNO : C₂₈H₁₂Cl₂N₄O₅

Ejemplo 113

15 El compuesto del Ejemplo 113 que se muestra en la Tabla 16 se sintetizó mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 112 salvo que se utilizó el haluro respectivo correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 112. Mientras tanto, R en la Tabla 16 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (37).

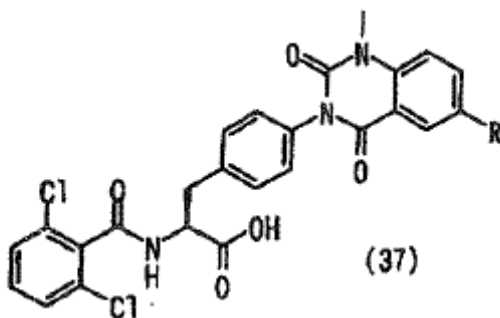


Tabla 16

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH ⁺)
108	dimetilamino	555
109	etilmetilamino	569
110	pirrolidilo	581
111	dietilamino	583
112	Fórmula X1	569
113	Fórmula X2	695

20 Las fórmulas X1 y X2 se describen a continuación.

Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 108: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

25 ¹³C-RMN (100 Mhz, DMSO-d₆) 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.

Fórmula X1



Fórmula X2



Ejemplo 114. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (38) que tiene sustituyentes del Ejemplo 114 de la Tabla 17

Proceso 1. Alquilación

Se añadieron alcohol 2,6-diclorobencílico (531 mg), trifetilfosfina (786 mg), diclorometano (3ml) y solución en tolueno de ácido diisopropilazodicarboxílico 40% (1,5 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 5 del Ejemplo 1 (150 mg) y se agitó durante 14 horas. Después de lavarla con agua, DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 656

CHNO : C₃₁H₂₁C₁₄N₃O₅

Ejemplos 115 a 123

Los compuestos de los ejemplos 115 a 123 que se muestran en la Tabla 17, se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 114 salvo que se utilizó el alcohol respectivo correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 114. Mientras tanto, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n en la Tabla 17 son sustituyentes en las siguientes fórmulas generales (38).

Ejemplo 124. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (38) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 124 de la Tabla 17

Proceso 1. Acilación

La resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (150 mg) se aciló utilizando ácido N-fenilantranílico (437 mg, 2,05 mmoles), HOAt (279 mg, 2,05 mmoles), DIC (106 ul, 1,03 mmoles) y NMP (6 ml).

Proceso 2. Construcción del anillo de quinazolin-2,4-diona

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 se trató de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 96. Después de construir el anillo quinazolin-2,4-diona, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 574

CHNO : C₃₀H₂₁C₁₂N₃O₅

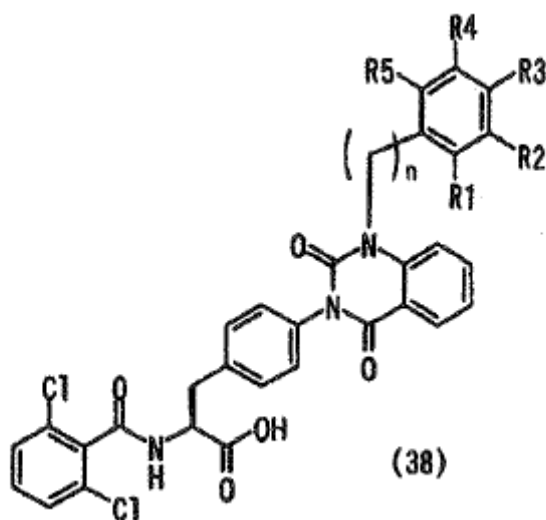


Tabla 17

Ejemplo	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	n=	EM Experimental (MH ⁺)
114	cloro	H	H	H	cloro	1	656
115	H	cloro	cloro	H	H	1	656
116	cloro	H	cloro	H	H	1	656
117	H	H	cloro	H	H	1	622
118	H	H	metilo	H	H	1	602
119	cloro	H	H	H	H	1	622
120	metilo	H	H	H	H	1	602
121	cloro	H	H	H	fluoro	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

Ejemplo 125. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (39) que tiene un sustituyente del Ejemplo 125 de la Tabla 18

5 Proceso 1. Síntesis de iminofosfina

Se añadieron trifenilfosfina (7,86g), solución en tolueno de ácido diisopropilazodicarboxílico 40% (30 ml) y tolueno (30 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 (1 g) y se agitó durante 16 horas. Después de eso, la resina se lavó con diclorometano diez veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Síntesis de carbodiimida, adición nucleofílica de amina y cierre de anillo.

10 Se añadieron 2-isocianatobenzoato de metilo (200 mg) y diclorometano (1 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (100 mg), y se agitó durante 1 hora y se lavó con DMF y diclorometano tres veces. Se añadieron ciclobutilamina (600 ul) y NMP (3 ml) a la resina obtenida y se agitó durante 13 horas. Después de lavar con DMF, metanol y diclorometano y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

15 MS (ESI MH⁺): 551

CHNO : C₂₈H₂₄C₁₂N₄O₄

Ejemplos 126 a 130

20 Los compuestos que se muestran en la Tabla 18 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 125 salvo que se utilizó la amina respectiva correspondiente en el Proceso 2 del Ejemplo 125. Mientras tanto, R en la Tabla 18 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (39).

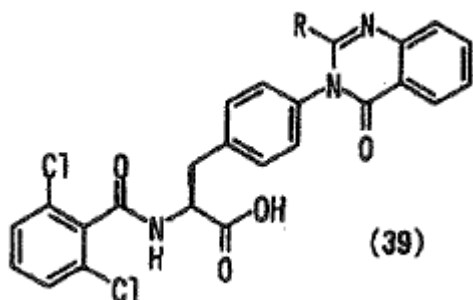


Tabla 18

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH+)
125	ciclobutilamino	551
126	isobutilamino	553
127	isopropilamino	539
128	dimetilamino	525
129	etilmetilamino	539
130	azetidino	537

Ejemplo 131. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (40) que tiene un sustituyente del Ejemplo 131 de la Tabla 18

5 Proceso 1. Sustitución del grupo fluoro por amina

Se añadieron solución en THF de metilamina 2,0M (3 ml) y NMP (2 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 57 (150 mg) y se agitó durante 14 horas. A continuación la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Cierre del anillo con cloruro de tionilo

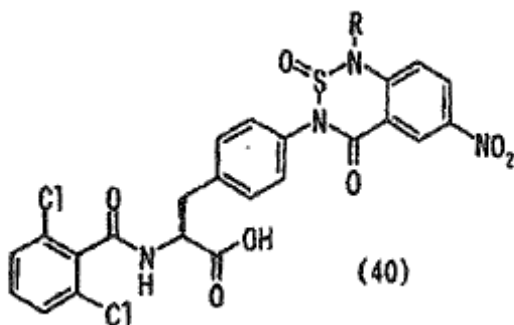
10 Se añadieron triazol (250 mg), cloruro de tionilo (80 ul), diclorometano (1 ml) y diisopropiletilamina (400 ul) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 y se agitó durante 15 horas. Después de lavarla con DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH+) : 576

15 CHNO : C₂₄H₁₈C₁₂N₄O₇S

Ejemplos 132 y 133

Los compuestos que se muestran en la Tabla 18 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 131 salvo que se utilizó la amina respectiva correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 131. Mientras tanto, R en la Tabla 18 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (40).



20

Tabla 18

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH+)
131	metilo	577
132	etilo	591
133	bencilo	653

Ejemplo 136. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (73) que tiene sustituyentes del Ejemplo 136 de la Tabla 20

Proceso 1. Acilación, reducción del grupo O-arilo

Se añadieron ácido salicílico (74 mg, 0,535 mmoles), PyBOP (278 mg, 0,535 mmoles), HOBt (120 mg, 0,89 mmoles), DIEA (0,186 ml, 1,068 mmoles) y DMF (3,6 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 y se agitó durante 19 horas. A continuación, la resina se lavó con DMF, metanol y diclorometano ocho veces y etanolamina 30%/DMF (5 ml) se añadió a la resina obtenida y se agitó durante 4 horas. La resina se lavó nuevamente con DMF, metanol y diclorometano ocho veces.

Proceso 2. Cierre del anillo con carbonildiimidazol, escisión de la resina.

Se añadieron carbonildiimidazol (98 mg) y DCM (6 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1 (50 mg), se agitó durante 1 hora y se lavó con diclorometano cinco veces. Además, se añadió diclorometano (4 ml) a la resina obtenida, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se lavó con diclorometano cinco veces. A continuación, el compuesto deseado se obtuvo por la escisión de la resina y la purificación por HPLC de la misma manera que en el Proceso 7 del Ejemplo 1 (3 mg).

EM (ESI MH⁺) : 499

CHNO C24H16CL2N2O6

Ejemplos 137 a 144

Los compuestos que se muestran en la Tabla 20 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 136 salvo que se utilizó el ácido salicílico correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 136. Mientras tanto, R1, R2 y R3 en la Tabla 20 son sustituyentes en la siguiente fórmula general (73).

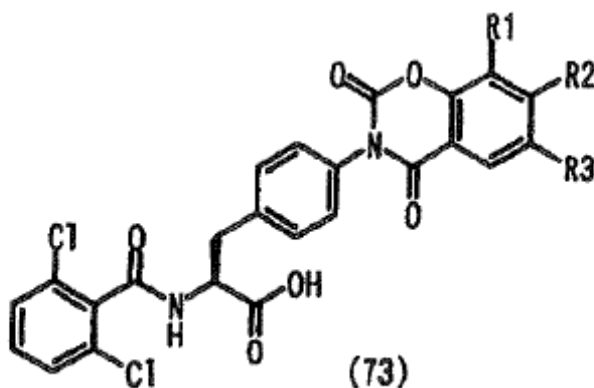


Tabla 20

Ejemplo	R1	R2	R3	EM Experimental (MH+)
136	H	H	H	499
137	CH=CH-CH=CH-			549
138	H	H	CHO	527
139	H	OMe	H	529
140	OH	H	H	515
141	H	OH	H	515
142	H	NH2	H	514
143	H	H	Cl	533
144	H	H	F	517

Ejemplo 145. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (74)

Proceso 1. Cierre del anillo con tiocarbonildiimidazol.

Se añadieron tiocarbonildiimidazol (500 mg) y diclorometano (2,5 ml) a la resina que se obtuvo en el Proceso 1

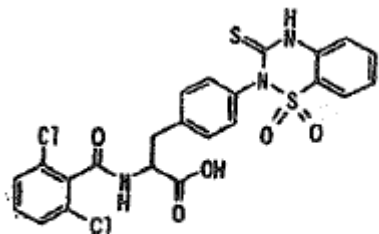
del Ejemplo 98 y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación la resina se lavó con metanol, DMF y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida.

Proceso 2. Escisión de la resina

La resina que se obtuvo en el Proceso 1 (100 mg) se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener 1,2 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) 550

CHNO : C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₅S₂



(74)

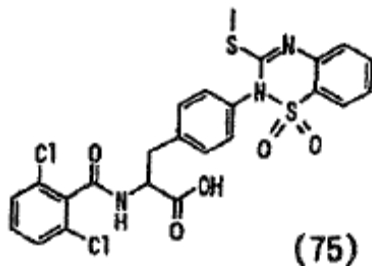
Ejemplo 146. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (75)

Metilación y escisión de la resina

Se añadieron diisopropiletilamina (200 ul), yoduro de metilo (100 ul) y NMP (3 ml) a 100 mg de la resina que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 145 y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de lavarla con DMF, metanol y diclorometano tres veces y secarla a presión reducida, la resina se trató de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener 13 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 564

CHNO : C₂₄H₁₉Cl₂N₃O₅S₂



(75)

Ejemplo 147. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (76) que tiene sustituyentes del Ejemplo 147 de la Tabla 21.

La resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 se preparó para ser un material de partida. Se añadieron 500 mg de bromuro de 2-nitrobencilo, 500 ul de diisopropiletilamina y 5 ml de NMP a 100 mg de dicha resina y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de eliminar el disolvente de la reacción, la resina se lavó con diclorometano, NMP y diclorometano tres veces. Se añadió solución en NMP (0,5 ml) • EtOH (3 ml) de SnCl₂ • 2H₂O (1,5g) a la resina obtenida y se hizo reaccionar durante 16 horas. El disolvente de reacción se eliminó y la resina se lavó con NMP y diclorometano tres veces. Además, se añadieron 200 mg de 2- cloruro de nitrobenzenosulfonilo, 400 ul de 2,6-lutidina y 2 ml de diclorometano a la resina obtenida y se hizo reaccionar a 0°C durante horas. Después de eliminar el disolvente de la reacción, la resina se lavó con diclorometano, NMP y diclorometano tres veces. Se añadieron 200 ul de yoduro de metilo, 0,5 g de carbonato de potasio y 7,5 ml de NMP a la resina sulfonamida y se agitó a 45°C durante 24 horas.

Después de eliminar el disolvente de la reacción, la resina se lavó con diclorometano, NMP y diclorometano tres veces. Se añadieron 200 ul de diazabicicoundeceno, 400 ul de 2-mercaptoetanol y 500 ul de NMP a la resina obtenida, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, el disolvente de reacción se eliminó y la resina se lavó con diclorometano, NMP y diclorometano tres veces. Posteriormente, se añadieron 500 mg de carbonildiimidazol y 4 ml de diclorometano a la resina obtenida y se agitó a 50°C durante 24 horas. A continuación, el

disolvente de reacción se eliminó y la resina se lavó con diclorometano, NMP y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida. La resina obtenida se trató con 100% de ácido trifluoroacético durante 1 hora y la resina se filtró. El filtrado obtenido se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil SYMMETRY 19*50mm agua: acetonitrilo que contenía 0,1% de TFA) para obtener 0,9 mg del compuesto deseado.

5 EM (ESI MH⁺) : 498, 500

CHNO; C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₄

Ejemplo 148. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (76) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 148 de la Tabla 21.

10 La resina como material de partida se preparó de la misma forma que en el Ejemplo 147. Se utilizó tiocarbonildiimidazol en lugar de carbonildiimidazol que se usó en el Ejemplo 147 para obtener 0,8 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 514, 516

CHNO : C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₃S

15 Ejemplo 149. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (76) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 149 de la Tabla 21.

La resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 se preparó para ser un material de partida. Se añadieron 500 mg de bromuro de 2-nitrobencilo, 500 ul de diisopropilamina y 5 ml de NMP a 100 mg de la resina y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de eliminar el disolvente de la reacción, la resina se lavó con diclorometano, NMP y diclorometano tres veces. Se añadió solución en NMP (0,5 ml)• EtOH (3ml) de SnCl₂• 2H₂O (1,5g) a la resina obtenida y se hizo reaccionar durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente de la reacción, la resina se lavó con DMF y diclorometano tres veces. Posteriormente, se añadieron 500 mg de carbonildiimidazol y 4 ml de diclorometano a la resina y se agitó a 50°C durante 24 horas. Después de eliminar el disolvente de reacción, la resina se lavó con diclorometano, NMP y diclorometano tres veces, y se secó a presión reducida. La resina obtenida se trató con 100% de solución de ácido trifluoroacético durante 1 hora y la resina se filtró. El filtrado obtenido se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil SYMMETRY 19*50 mm agua: acetonitrilo que contenía 0,1% de TFA) para obtener 0,9 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 484, 486

CHNO C₂₄H₁₉Cl₂N₃O₄

30 Ejemplo 150. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (76) que tiene sustituyentes del Ejemplo 150 de la Tabla 21.

Se sintetizó 1,6 mg del compuesto deseado de la misma forma que en el Ejemplo 149 utilizando 2-fluoro-6-nitrobencil bromuro.

EM (ESI MH⁺) 502, 504

CHNO C₂₄H₁₈Cl₂N₃O₄

35 Ejemplos 151 a 159

Los compuestos que se muestran en la Tabla 21 se sintetizaron mediante el mismo procedimiento que el del Ejemplo 147 salvo que se utilizó el reactivo de alquilación respectivo correspondiente en lugar de yoduro de metilo utilizado en el Proceso de síntesis del Ejemplo 147. Mientras tanto, R₁, RA₁, RA₂, RA₃ y RA₄ en la Tabla 21 son sustituyentes en la siguiente fórmula general (76).

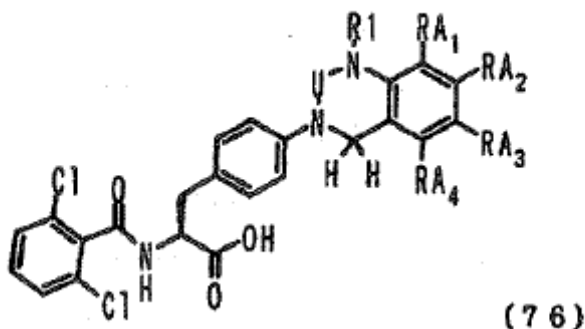


Tabla 21

Ejemplo U		R1	RA1 RA2 RA3 RA4				EM Experimental. (MH+)
147	CO	Me	H	H	H	H	498,500
148	CS	Me	H	H	H	H	514,516
149	CO	H	H	H	H	H	484,486
150	CO	H	H	H	H	F	502,504
151.	CO	Et	H	H	H	H	512,514
152	CO	n-Pr	H	H	H	H	526,528
153	CO	n-Bu	H	H	H	H	540,542
154	CO	iso-Pr	H	H	H	H	526,528
155	CO	iso-Bu	H	H	H	H1	540,542
156	CO	sec-butilo	H	H	H	H	540,542
157	CO	2-feniletilo	H	H	H	H'	588,590
158	CO	bencilo	H	H	H	H	574,576
159	CO	2,6-difluorobencilo	H	H	H	H	610,612

Ejemplo 160. Síntesis de hidrocloreto de metil éster del ácido (2S)-2-amino-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil]propiónico

5 Proceso 1. Síntesis de hidrocloreto de metil éster de 4-nitrofenilalanina

Se mezclaron 1,49 ml de cloruro de tionilo y 25 ml de metanol, se enfriaron mediante un baño de hielo seco-acetonitrilo y 2 g de Boc-Phe(4-NO₂)-OH se añadió al mismo. Después de agitar durante 1 hora y eliminar el baño, la solución se entibió hasta temperatura ambiente y posteriormente se agitó durante 2,5 horas. El disolvente de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,83 g del compuesto deseado en forma de polvo de color blanco.

10 EM (ESI MH⁺) : 225

CHNO C₁₀H₁₂N₂O₄ HCl

Proceso 2. Síntesis de metil éster de N-terciario butiloxicarbonil-4-nitrofenilalanina

15 Quinientos veintidós mg de hidrocloreto de metil éster de 4-nitrofenilalanina que se obtuvieron en el Proceso 1 se disolvieron en la solución de 554 µl de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano y 480 mg de (Boc)₂O se añadieron al mismo con enfriamiento en hielo. El baño helado se eliminó 5 minutos más tarde y la solución se agitó durante 4,5 horas. El acetato de etilo (15 ml) se añadió al disolvente de reacción y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 10%, agua y solución acuosa de NaCl saturado respectivamente. Después de secar la capa de acetato de etilo, la solución se concentró a presión reducida para obtener 735 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) 325

20 CHNO : C₁₅H₂₀N₂O₆

Proceso 3. Síntesis de metil éster del ácido (2S)-2-terciario butiloxicarbonilamino-3-(4-azino-fenil)propiónico.

Se disolvieron 648 mg de N-terciario butiloxycarbonil-4-nitrofenilalanina metil éster que se obtuvo en el Proceso 2 en 20 ml de etanol y se añadió 150mg de Pd/C 5% y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de la filtración con celite, el producto obtenido se purificó por columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo; 4:1 → 2:1) para obtener 441 mg del compuesto deseado.

5 EM (ESI MH+) : 295

CHNO : C15H22N2O4

Proceso 4. Síntesis de metil éster del ácido (2S)-2-terciario butiloxycarbonilamino-3-[4-(2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil]propiónico

10 683 mg de metil éster del ácido (2S)-2-terciario butiloxycarbonilamino-3-(4-aminofenil) propiónico que se obtuvo en el Proceso 3 se disolvieron en 20 ml de acetonitrilo y 412 mg de 2-isocianatobenzoato de metilo se añadió y se agitó a 70°C durante 16,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el polvo producido se levantó por filtración y se secó para obtener 588 mg del compuesto deseado en forma de un polvo de color blanco.

EM (ESI MH+) : 440

CHNO : C23H25N3O6

15 Proceso 5. Síntesis de metil éster del ácido (2S)-2-terciario butiloxycarbonilamino-3-[4-

(1-metil-2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil]propiónico . Se disolvió 1,0 g de (2S)-2-terciario butiloxycarbonilamino-3-[4-(2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil]propiónico que se obtuvo en el Proceso 4 en 20 ml de N,N-dimetilformamida y 378 mg de carbonato de potasio y 0,284 ml de yodometano se añadieron y se agitaron durante 1 hora. Posteriormente se añadieron 70 ml de acetato de etilo al disolvente de reacción y se lavó con agua y solución de NaCl saturado. Después de secar la capa de acetato de etilo el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 1,04 g del compuesto deseado en forma de un polvo de color amarillo.

20 EM (ESI MH+) : 454

CHNO : C24H27N3O6

25 Ejemplo 6. Síntesis de hidrocloreto de metil éster del ácido (2S)-2-amino-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil]propiónico

Se disolvieron 5,00 mg de metil éster del ácido (2S)-2-terciario butiloxycarbonilamino-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil]propiónico obtenido en el Proceso 5 en 11 ml de solución de ácido clorhídrico 4N -dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de reacción se concentró a presión reducida para obtener 426 mg del compuesto deseado en forma de polvo de color blanco.

30 EM (ESI MH+) : 354

CHNO C19H19N3O4 HCl

Ejemplo 161. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (77) que tiene sustituyentes del Ejemplo 161 de la Tabla 22.

35 La mezcla de 88,2 mg del ácido 2-cloro-6-metil benzoico, 99,1 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 79,1 mg de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato, 107 µl de trietilamina, 100 mg de hidrocloreto de metil éster del ácido (2S)-2-amino-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil] propiónico y 1 ml de diclorometano se agitó a 45°C durante toda la noche. La mezcla se purificó respectivamente por cromatografía de gel de sílice (hexano: acetato de etilo) y HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado.

EM (ESI MH+) : 506

40 CHNO C27H24N3O5Cl

Ejemplo 162. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (77) que tiene sustituyentes del Ejemplo 162 de la Tabla 22

45 La mezcla de 20 mg del compuesto metil éster que se obtuvo en el Ejemplo 161, 2 mg de monohidrato de hidróxido de litio, 1 ml de tetrahidrofurano y 0,2 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió ácido clorhídrico 1M y se neutralizó la solución, el disolvente se evaporó. El compuesto deseado (6,0 mg) se obtuvo por purificación por HPLC de fase inversa.

EM (ESI MH+) 492

CHNO C26H22N3O5Cl

Ejemplos 163, 166, 168, 170, 172, 174 y 176

Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (77) que tiene sustituyentes del correspondiente Ejemplo de la Tabla 22

El compuesto deseado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 161 salvo que el ácido 2-cloro-6-metil benzoico se reemplazó con un ácido carboxílico correspondiente en el Proceso de síntesis del Ejemplo 161. Ver Tabla 22.

Ejemplos 164, 165, 167, 169, 171, 173 y 175

Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (77) que tiene sustituyentes del correspondiente Ejemplo de la Tabla 22

El compuesto deseado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 162 salvo que se utilizó el compuesto metil éster correspondiente. Ver Tabla 22.

Ejemplo 177. Síntesis del compuesto de la fórmula general (77) que tiene sustituyentes del correspondiente Ejemplo de la Tabla 22.

Un compuesto metil éster se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 161 salvo que el ácido 2-cloro-6-metil benzoico se reemplazó con un ácido 2,6-diclorocinnámico en el proceso de síntesis del Ejemplo 161. A continuación el compuesto deseado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 162 salvo que se utilizó el metil éster resultante anterior. Ver Tabla 22.

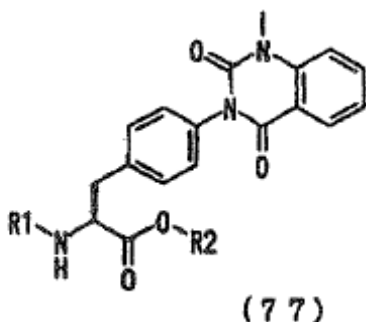


Tabla 22

Ejemplo	R1-	R2-	EM Experimental
161	2-cloro-6-metilbenzoílo	Me	506 (MH+)
162	2-cloro-6-metilbenzoílo	H	492 (MH+)
163	2-cloro-6-trifluorometilbenzoílo	Me	560 (MH+)
164	2-cloro-6-trifluorometilbenzoílo	H	544 (MH-)
165	2-cloro-6-bromobenzoílo	H	556 (MH+)
166	2-cloro-6-bromobenzoílo	Me	570 (MH+)
167	2-cloro-6-fluorobenzoílo	H	496 (MH+)
168	2-cloro-6-fluorobenzoílo	Me	510 (MH+)
169	3,5-dicloroisonicotinoílo	H	513 (MH+)
170	3,5-dicloroisonicotinoílo	Me	527 (MH+)
171	2,6-dicloro-3-metilbenzoílo	H	526 (MH+)
172	2,6-dicloro-3-metilbenzoílo	Me	540 (MH+)

173	2,4,6-tricloro-3-metilbenzoílo	H	546 (MH ⁺)
174	2,4,6-tricloro-3-metilbenzoílo	Me	560 (MH ⁺)
175	2,6-dicloro-3-nitrobenzoílo	H	557 (MH ⁺)
176	2,6-dicloro-3-nitrobenzoílo	Me	588 (M+NH ₄ ⁺)
177	2,6-diclorocinamoílo	h	538 (MH ⁺)

Ejemplo 178. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (78) que tiene un sustituyente del Ejemplo 178 de la Tabla 23

Proceso 1. 2-nitrosulfonilación, metilación

5 La resina que se obtuvo en el Proceso 1 del Ejemplo 104 se 2-nitrosulfoniló y metiló de acuerdo con el Proceso 4 del Ejemplo 112.

Proceso 2. Eliminación del grupo 2-nitrosulfonilo

La resina obtenida en el Proceso 1 se trató de acuerdo con el Proceso 2 del Ejemplo 135 y el grupo 2-nitrosulfonilo se eliminó. El compuesto deseado se obtuvo de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1.

10 EM (ESI MH⁺) : 541

CHNO : C₂₆H₁₂Cl₂N₄O₅

Ejemplo 179. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (78) que tiene un sustituyente del Ejemplo 179 de la Tabla 23

15 El compuesto deseado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 178 salvo que se utilizó bromuro de etilo en el Proceso 1 del Ejemplo 178.

EM (ESI MH⁺) : 555

CHNO : C₂₇H₂₄Cl₂N₄O₅

Mientras tanto, R en la Tabla 23 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (78).

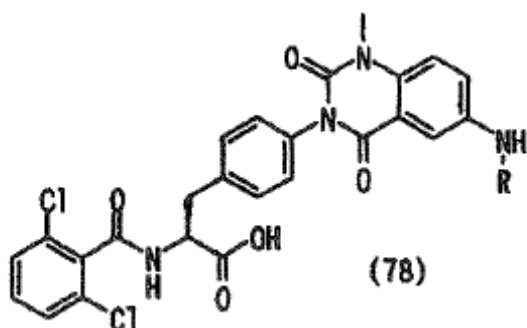
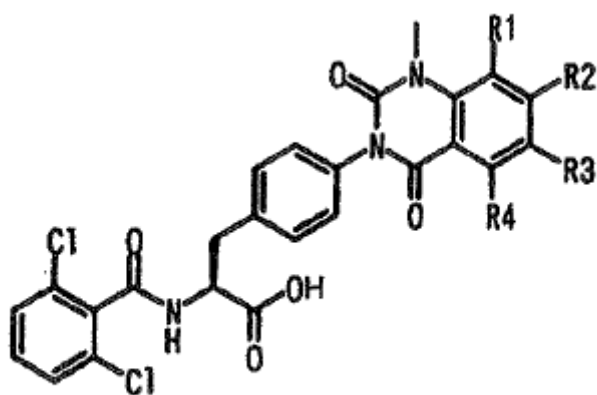


Tabla 23

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH+)
178	metilo	541
179	etilo	555

Ejemplos 180 a 189

5 Los compuestos en la Tabla 24 a continuación se sintetizaron de la misma manera que los del Ejemplo 45 salvo que se utilizó el ácido 2-nitrobenzoico sustituido respectivo correspondiente en el Proceso 1 del Ejemplo 45, y el Proceso 6 y 7 del Ejemplo 1. Mientras tanto, R1, R2, R3 y R4 en la Tabla 24 son sustituyentes de la siguiente fórmula general (19).



(7 9)

Tabla 24

Ejemplo	R1-	R2-	R3-	R4-	EM Experimental (MH+)
180	metoxi	H	H	H	542
181	H	H	H	metilo	526
182	cloro	H	H	H	546
183	11	H	cloro	11	546
184	H	H	metoxi	H	542
185	H	trifluorometilo	H	H	580
186	metilo	H	H	H	526
187	H	H	H	cloro	546
188	H	metoxi	metoxi	H	572
189	H	H	flúor	H	530

Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 180: ^1H -RMN (CDCl_3) 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), 7,19-7,34 (6H, m), 7,44 (2H, d, J =8,7 Hz), 7,84 (1H, dd, J =2,4, 6,6 Hz)

5 Ejemplo 190. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (80) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 190 de la Tabla 25

10 El compuesto (3,2 mg) de la fórmula general (23) que tiene un sustituyente del Ejemplo 1 en la Tabla 1 se suspendió en una mezcla de solución de metanol (73 μl) y tolueno (224 μl) y una solución en hexano de trimetilsilildiazometano 2M (73 μl) se añadió a la misma. Después de 30 minutos, el disolvente de reacción se concentró a presión reducida para obtener 3 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 526 CHNO C₂₆H₂₁C₁₂N₃O₅

Ejemplo 191. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (80) que tiene sustituyentes del Ejemplo 191 de la Tabla 25

15 El compuesto (72,7 mg) de la fórmula general (79) que tiene un sustituyente del Ejemplo 183 en la Tabla 24 se disolvió en una mezcla de solución de diclorometano (10 ml) e isopropanol (0,2 ml). Se añadieron hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (26 mg) y 4-dimetilaminopiridina (26,2 mg) y se agitó. Después de agitar durante 18 horas, se añadió ácido clorhídrico 1N y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo y se mezcló con la capa que se extrajo previamente, y se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio y solución acuosa de NaCl saturado. A continuación, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó con cromatografía líquida de alta presión (agua - acetonitrilo) para obtener 10 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 588

CHNO : C₂₈H₂₄C₁₃N₃O₅

25 Ejemplo 192. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (80) la cual tiene sustituyentes del Ejemplo 192 de la Tabla 25.

El compuesto (12mg) de la fórmula general (37) que tiene un sustituyente del Ejemplo 111 en la Tabla 16 se

disolvió en metanol (0,5 ml), se enfrió hasta -78°C y se añadió cloruro de tionilo (0,04 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7,5 horas, el disolvente de reacción se concentró a presión reducida para obtener 12 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺) : 597 CHNO : C₃₀H₃₀C₁₂N₄O₅

Ejemplos 193 a 202

Los compuestos que se muestran a continuación se sintetizaron utilizando un ácido carboxílico que se describe en el Ejemplo respectivo correspondiente como material de partida. En esta conexión, los ejemplos 193 a 195 y 201 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 191 salvo que se utilizó un alcohol adecuado. Los ejemplos 196 a 200 y 202 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 192. Mientras tanto, R₁, R₂, y R₃ en la Tabla 25 son sustituyentes de la siguiente fórmula general (80).

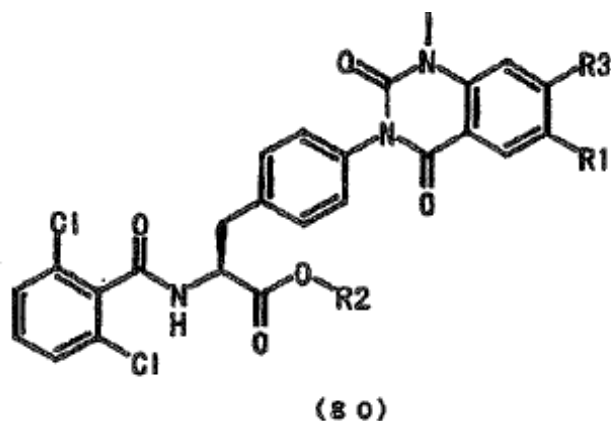


Tabla 25

Ejemplo	R ₁ -	R ₂ -	R ₃ -	EM Experimental (MH ⁺)
190	H	metilo	H	526
191	cloro	isopropilo	H	588
192	dietilamino	metilo	H	597
193	H	etilo	H	540
194	H	isopropilo	H	554
195	metoxi	etilo	H	570
196	dimetilamino	metilo	H	569
197	etilamino	metilo	H	569
198	metilamino	metilo	H	555
199	etilmetilamino	metilo	H	583
200	amino	metilo	H	541
201	cloro	etilo	H	574
202	H	metilo	flúor	544

Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 196: ^1H -RMN (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 (10H, m), 9,28 (1H, d). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 30.88, 36.37, 40.75, 52.28, 53.66, 109.17, 116.00, 116.22, 121.35, 128.32, 128.99, 129.88, 131.36, 131.79, 132.07, 135.35, 136.36, 137.21, 146.74, 150.37, 161.89, 163.99, 171.72.

Ejemplo 203

Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula general (81).

Proceso 1 Acilación

La resina que se obtuvo en el Proceso 4 del Ejemplo 1 se aciló utilizando el ácido cis-2-[(9-fluorenilmetiloxycarbonil)amino-1-ciclohexano carboxílico (274 mg), DIC (0,058 ml), HOAt (101 mg) y NMP (2,5 ml).

Proceso 2. Eliminación del grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo

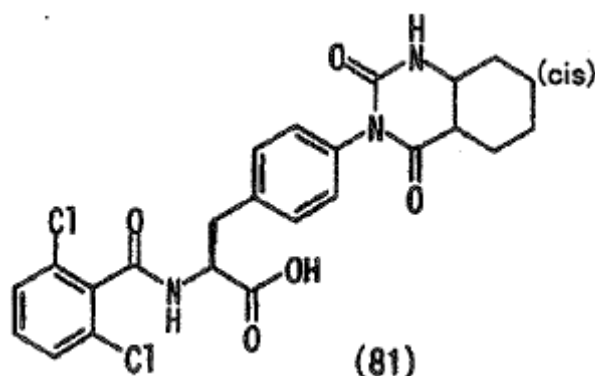
La resina obtenida en el Proceso 1 se agitó en 20% de solución de piperidina-NMP durante diez minutos dos veces y se lavó con NMP, metanol y diclorometano cuatro veces.

Proceso 3. Ciclización, escisión de la resina

La resina que se obtuvo en el Proceso 2 se trató de la misma que en el Proceso 2 del Ejemplo 96 y, a continuación de acuerdo con el Proceso 7 del Ejemplo 1 para obtener el compuesto deseado.

MS (ESI MH^+): 504

CHNO : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$



Ejemplos 205 y 206

Los compuestos de la siguiente fórmula general (82) que tiene un sustituyente en la Tabla 26 se sintetizaron utilizando el ácido carboxílico que se obtuvo en el Ejemplo 108 como material de partida y de la misma manera que en el Ejemplo 191 salvo que se utilizó un alcohol adecuado.

Mientras tanto, R en la Tabla 26 es un sustituyente en la siguiente fórmula general (82).

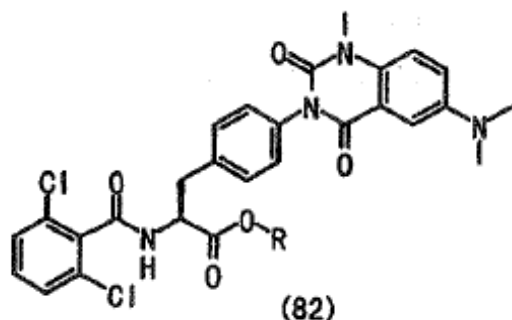


Tabla 26

Ejemplo	R-	EM Experimental (MH+)
205	etilo	583
206	isopropilo	597

Ejemplos 207 y 208

5 Los compuestos de la siguiente fórmula general (83) que tiene sustituyentes en la Tabla 27 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo 149 salvo que se utilizó el respectivo correspondiente bromuro de 2-nitrobencilo sustituido. Mientras tanto, R1 y R2 en la Tabla 27 son sustituyentes de la siguiente fórmula general (83).

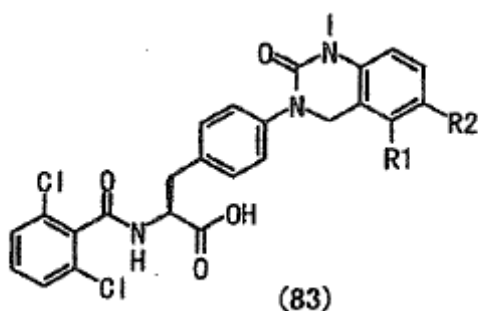


Tabla 27

Ejemplo	R1-	R2-	EM Experimental (MH+)
207	-H	metilo	512
208	flúor	-H	516

10 Ejemplo 209

El compuesto de la siguiente fórmula general (84) que tiene un sustituyente del Ejemplo 209 en la Tabla 28 se sintetizó de la misma manera que los del Ejemplo 45 salvo que el ácido 3-cloro-2-nitrobenzoico se reemplazó con el ácido 1-etil-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico en el Proceso 1 del Ejemplo 45, y los procesos 6 y 7 del Ejemplo 1. Mientras tanto, R en la Tabla 28 es un sustituyente de la siguiente fórmula general (84).

15 Ejemplo 210

El compuesto de la siguiente fórmula general (84) que tiene un sustituyente del Ejemplo 210 en la Tabla 28 se sintetizó utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 209 como material de partida y de la misma manera que el Ejemplo 192. Mientras tanto, R en la Tabla 28 es un sustituyente de la siguiente fórmula general (84).

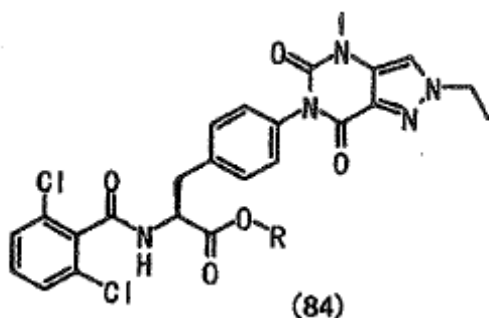


Tabla 28

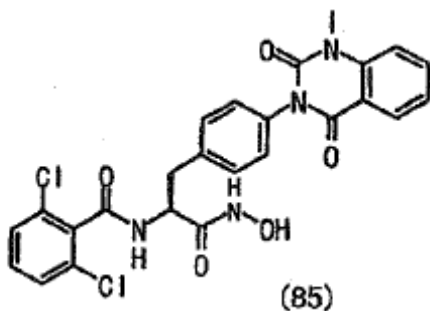
Ejemplo	R-	EM Experimental (MH+)
209	H	530
210	metilo	544

Ejemplo 211

El compuesto de la siguiente fórmula general (85) se sintetizó de la siguiente forma. El compuesto de la fórmula general (23) que tiene un sustituyente o sustituyentes del Ejemplo 1 en la Tabla 1 (28,9 mg) se disolvió en DMF (1ml) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12,9mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (10,7 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (11,5 mg) y N-metilmorfolina (9,1 mg) se añadieron y se agitaron. Posteriormente, se añadieron y agitaron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,7 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (8,2 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (9,5 mg), N-metilmorfolina (10,5 mg) y DMF (0,5 ml). Dos horas más tarde, se añadió agua al disolvente de reacción y el cristal separado se secó hasta 14,8 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH-) : 525

CHNO : C₂₅H₂₀C₁₂N₄O₅



Ejemplo de referencia 1. Ácido 2-cloro-6-trifluorometilbenzoico

La mezcla de 500 mg de 3-clorobenzotrifluoruro y 3 ml de tetrahidrofurano se enfrió hasta -50°C y 2 ml de 1,6M de solución de n-butilitio hexano se añadió y se agitó durante 1 hora. La mezcla se colocó en hielo seco y se diluyó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Después de lavar con tolueno, la capa acuosa se hizo ácida por medio del ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El material bruto que se obtuvo eliminando el disolvente se purificó por HPLC de fase inversa a dicho compuesto. Rendimiento 244 mg

H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,68 (1H, t), 7,80 (1H, d), 7,88 (1H, d).

EM (ESI m/z) 223 (M-H).

Ejemplo de referencia 2. Ácido 2-bromo-6-clorobenzoico

La mezcla de 500 mg de 3-bromoclorobenceno y 3 ml de tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C y se añadieron 1,3 ml de 2,0M de litiodiisopropilamida heptano/tetrahidrofurano/ etilbenceno . Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se colocó en hielo seco y se lavó y se extrajo como se describió en el Ejemplo de referencia 1 para obtener un material bruto. El material bruto se lavó con una mezcla de disolvente de hexano-acetato de etilo para obtener dicho compuesto.

Rendimiento 317mg

H-RMN (DMSO-d₆)δ 7,40 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, d).

EM (ESI m/z) 233 (M-H)-

Ejemplo 214. Actividad antagonista de la VCAM (ensayo de unión de VCAM-1/α 4 β 1)

Se determinó la capacidad de una sustancia de ensayo antagonista a la unión de la cepa de células Jurkat (ATCC TIB-152) de las células T humanas, conocidas por expresar la integrina α 4 β 1, a la VCAM-1.

Se añadieron 100 ul/pocillo de una solución (500 ng/ml) de solución de VCAM-1 recombinante humana (R & D Systems) diluida con buffer A (NaHCO₃ 0,1 M, pH 9,6) a una placa de microtitulación que tienen 96 pocillos (Nunc Maxisorp). Después de la incubación a 4°C durante toda la noche, la VCAM-1 sin unir se eliminó lavando una vez con

PBS. Después de la terminación del lavado, un buffer (buffer B) que se obtuvo diluyendo Block Ace (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) con PBS hasta 1/4 de concentración se añadió en una cantidad de 150 ul/pocillo. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, el buffer B se eliminó y la placa se lavó con PBS una vez.

Las células Jurkat se lavaron con medio Eagle modificado con Dulbecco (SIGMA, en adelante denominado "DMEM") dos veces y a continuación se incubaron en DMEM que contiene 10 g/ml de calceína-AM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 37°C en un lugar oscuro durante 30 minutos para marcarlas con fluorescencia. Las células se suspendieron nuevamente en un buffer de unión (20 mM de HEPES, DMEM que contiene 0,1% de BSA).

50 ul de una sustancia de ensayo de varias concentraciones que se obtuvo por la dilución con el buffer de unión se añadió a la placa. Inmediatamente después, 50 ul, (volumen final: 100 ul/pocillo) de las células Jurkat fluorescentes (4×10^6 células/ml) se añadieron a la misma, y se incubaron en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar en un agitador de placa (IKA MTS-4) a 800 rpm durante 30 segundos, la solución se eliminó inmediatamente para eliminar las células no unidas. La cantidad de fluorescencia de las células sin unión restantes en los pocillos se determinó con un lector de placa fluorescente (contador de múltiples marcas Wallac 1420 ARVO) (longitud de onda de excitación del filtro: 485 nm, longitud de onda de emisión: 535 nm). La potencia fluorescente obtenida de este modo es proporcional al número de células Jurkat unidas a la VCAM-1 y restantes sobre la placa. Se determinó la tasa de unión de cada material de ensayo en varias concentraciones, mientras que se determinó que la potencia fluorescente del pocillo libre de material de ensayo era del 100 %. Se calculó la concentración IC_{50} para la inhibición de la unión del 50 %.

Los resultados de ensayo obtenidos se muestran en la Tabla 30.

Ejemplo 215. Actividad antagonista de la VCAM (ensayo de unión de VCAM-1/ $\alpha 4 \beta 7$)

Se determinó la capacidad de una sustancia de ensayo antagonista a la unión de la cepa de células de linfoma RPMI-8866 de las células B humanas, conocida por expresar la integrina $\alpha 4 \beta 7$, a la VCAM-1. Se añadieron 100 ul/pocillo de una solución (500 ng/ml) de solución de VCAM-1 recombinante humana (R & D Systems) diluida con buffer A (NaHCO₃ 0,1 M, pH 9,6) a una placa de microtitulación que tienen 96 pocillos (Nunc Maxisorp). Después de la incubación a 4°C durante toda la noche, la VCAM-1 sin unir se eliminó lavando una vez con PBS. Después de la terminación del lavado, un buffer (buffer B) que se obtuvo diluyendo Block Ace (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) con PBS hasta 1/4 de concentración se añadió en una cantidad de 150 ul/pocillo. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, el buffer B se eliminó y la placa se lavó con PBS una vez.

Las células RPMI-8866 se lavaron con DMEM dos veces y se incubaron en medio Eagle modificado con Dulbecco que contiene 10 g/ml de calceína-AM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (SIGMA, en adelante denominado "DMEM") en un lugar oscuro a 37°C durante 30 minutos para marcarlas con fluorescencia. Las células se suspendieron nuevamente en buffer de ensayo (20 mM HEPES, DMEM que contiene 0,1% de BSA) que contiene MnCl₂ 4 mM.

Se añadió a la placa 50 ul de una sustancia de ensayo de varias concentraciones que se obtuvo por la dilución con el buffer de ensayo. Inmediatamente después, 50 ul, (volumen final: 100 ul/pocillo) de las células RPMI-8866 fluorescentes (4×10^6 células/ml) se añadieron a la misma, y se incubaron en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar en un agitador de placa (IKA MTS-4) a 800 rpm durante 30 segundos, la solución eliminó inmediatamente para eliminar las células no unidas. La cantidad de fluorescencia de las células sin unión restantes en los pocillos se determinó con un lector de placa fluorescente (contador de múltiples marcas Wallac 1420 ARVO) (longitud de onda de excitación del filtro: 485 nm, longitud de onda de emisión: 535 nm). La potencia fluorescente obtenida de este modo es proporcional al número de células RPMI-8866 unidas a la VCAM-1 y restantes sobre la placa. Se determinó la tasa de unión de cada material de ensayo en varias concentraciones mientras que se determinó que la potencia fluorescente del pocillo libre de material de ensayo era del 100 %. Se calculó la concentración IC_{50} para la inhibición de la unión del 50 %.

Los resultados de ensayo obtenidos se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30

Resultados de la determinación de la actividad antagonista de la VCAM (IC50, nmol/l).

Ejemplo	$\alpha 4 \beta 7$	$\alpha 4 \beta 1$
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

ES 2 360 597 T3

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	1,6	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

ES 2 360 597 T3

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
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	8,3	31
185	2,7	12
186	4,3	59
187	3,2	26

188	2,7	11
189	1,1	18
211	20	250

De este modo es evidente que los nuevos derivados de fenilalanina exhibieron una excelente actividad inhibidora de la integrina α -4.

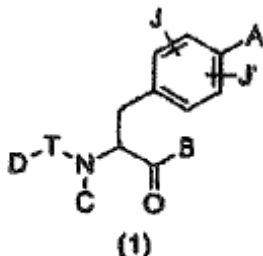
5 Dado que los nuevos derivados de fenilalanina de la presente invención tienen excelente actividad inhibidora de la integrina α -4, la presente invención provee un agente terapéutico o agente de prevención para enfermedades en las cuales el proceso de adhesión que depende de la integrina α 4 participa en la patología, tales como enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren , asma, soriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes. Las enfermedades inflamatorias 10 intestinales antes descritas incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Con esta finalidad, el compuesto de la presente invención tiene alta biodisponibilidad y/o elevado nivel en sangre cuando se administra por vía oral. Por lo tanto, la administración oral de un fármaco es eficaz.

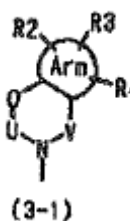
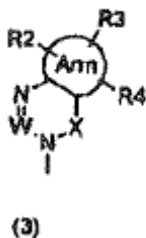
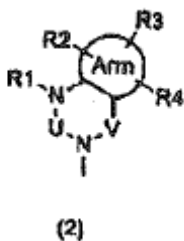
El compuesto de la presente invención además tiene alta estabilidad en soluciones ácidas o alcalinas y es eficaz, por ejemplo, ya que es posible aplicarlo a varias formas de dosificación.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula general (1) y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.



donde A representa una de las siguientes fórmulas generales (2), (3) o (3-1):



donde Arm representa un grupo alquilo cíclico o un anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo integrado por átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,

U, V y X representan C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(R5)(R6)), C(=S), S(=O), P(=O)(-OH) o P(-H)(=O),

W representa C(-R7) o un átomo de nitrógeno,

R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquenilo inferior sustituido, un grupo alquinilo inferior, un grupo alquinilo inferior sustituido, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alcoxilo inferior y grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alcoxilo inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo cicloalquiloxi que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxilo inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo halógeno alquenilo inferior, grupo nitro, grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanóilo inferior, un grupo aroílo, un grupo alquilsulfonilo inferior, o un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, o un grupo amonio, R5 y R6 pueden estar unidos para formar un anillo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

B representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo hidroxilamino,

C representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo,

D representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo; o un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido.

C y D pueden estar unidos para formar un anillo el cual puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

T representa un enlace interatómico, C(=O), C(=S), S(=O), S(=O)₂, N(H)-C(=O), o N(H)-C(=S),

J y J' puede ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior o un grupo nitro, y el término "inferior" tal como se utilizó anteriormente, indica que el grupo calificado de esta manera tiene menos de 6 carbonos.

2. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde A representa uno de los grupos indicados como la fórmula general (2) o (3) y R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 pueden ser iguales o diferentes uno de otro, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior sustituido, un grupo alquino inferior, un grupo alquino inferior sustituido, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alcoxilo inferior y grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior y grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos arilo, un grupo alcoxilo inferior y grupo alquiltio inferior sustituido con un grupo o grupos heteroarilo, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialqueno inferior, un grupo hidroxialcoxilo inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo halógeno alqueno inferior, grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, grupo carboxilo, un grupo alquilo carbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, R5 y R6 pueden estar unidos para formar un anillo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

3. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 2, donde, en la fórmula general (1), B representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior,

C representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

J y J' representan un grupo hidrógeno, y

en las fórmulas generales (2) y (3),

V y X representan cualquiera del grupo de $C(=O)$, $S(=O)_2$ o $C(-R5)(-R6)$,

U representa cualquiera del grupo de $C(=O)$, $S(=O)_2$, $C(-R5)(-R6)$, $C(=C(R5)(R6))$, $C(=S)$, $S(=O)$, $P(=O)(-OH)$ y $P(-H)(=O)$.

4. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 2, donde, en la fórmula general (1), B representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior,

C representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

J y J' representan un grupo hidrógeno, y

en las fórmulas generales (2) y (3), Arm representa un anillo de benceno o un anillo aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo integrado por átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno.

5. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 2, donde, en la fórmula general (1), B representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior,

C representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

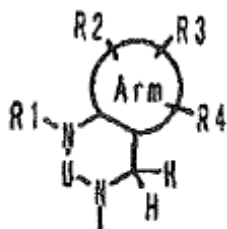
J y J' representan un grupo hidrógeno, y

en las fórmulas generales (2) y (3), Arm representa un anillo de benceno o un anillo aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo integrado por átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno.

V y X representan cualquiera del grupo de $C(=O)$, $S(=O)_2$ o $C(-R5)(-R6)$,

U representa cualquiera del grupo de $C(=O)$, $S(=O)_2$, $C(-R5)(-R6)$, $C(=C(R5)(R6))$, $C(=S)$, $S(=O)$, $P(=O)(-OH)$ y $P(-H)(=O)$.

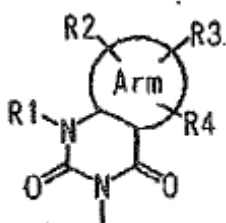
6. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde A representa la siguiente fórmula (3-3):



(3-3)

donde Arm, U y R1 a R4 son los mismos que se describieron en la reivindicación 1.

7. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde A representa la siguiente fórmula (3-4)

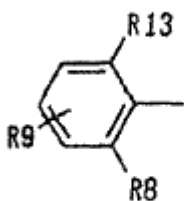


(3-4)

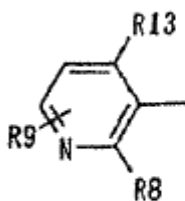
donde Arm y R1 a R4 son los mismos que se describieron en la reivindicación 1.

8. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, donde A representa la fórmula (3-4), Arm es un anillo de benceno, anillo piridina, anillo pirazol o anillo ciclohexano, R1 es un grupo alquilo inferior, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio.

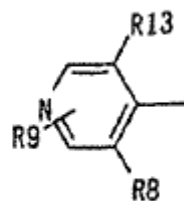
9. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula general (1), D representa las siguientes fórmulas (4-1), (4-2), (4-3) o (4-4):



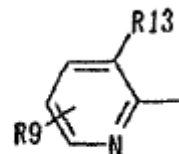
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

donde R13 representa un átomo de halógeno o grupo metilo, R8 representa un átomo de halógeno, grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo metoxi o un átomo de hidrógeno, R9 representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo el cual puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupo cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, grupo trialquilamonio, grupo metanosulfonil

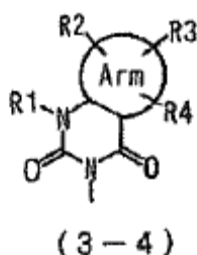
amino y grupo tetrazolilo.

10. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, donde, en la fórmula general (1), D representa la fórmula (4-1), y

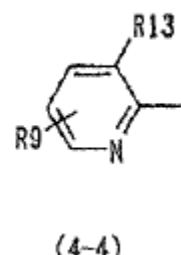
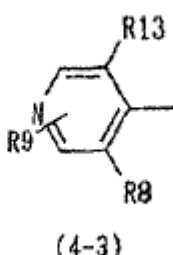
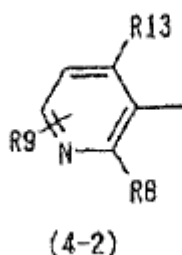
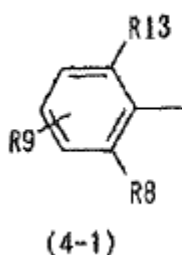
5 en la fórmula (4-1), R13 y R8 representan un átomo de cloro, y R9 representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, o grupo trialquilamonio.

10 11. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula general (1), C representa un átomo de hidrógeno y T es C(O).

12. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula general (1), A representa la siguiente fórmula (3-4):

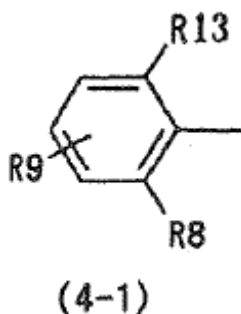


15 donde Arm y R1 a R4 son los mismos que se los que se describieron en la reivindicación 1, D representa las siguientes fórmulas (4-1), (4-2), (4-3) o (4-4):



20 donde R13 representa un átomo de halógeno o grupo metilo, R8 representa un átomo de halógeno, grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo metoxi o un átomo de hidrógeno, R9 representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo el cual puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupo cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, grupo trialquilamonio, grupo metanosulfonil amino y grupo tetrazolilo, B representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior, C representa un átomo de hidrógeno, J y J' representan un grupo hidrógeno y T es C(=O).

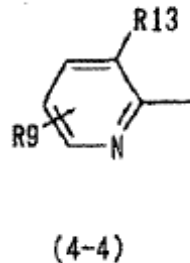
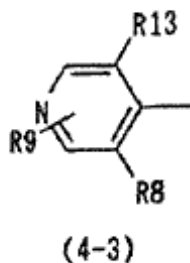
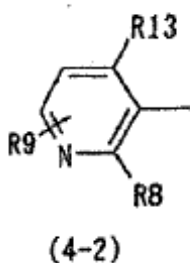
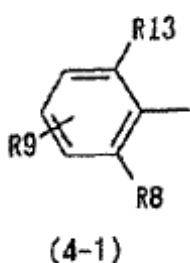
30 13. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 12, donde, en la fórmula general (1), A representa la fórmula (3-4), Arm es un anillo de benceno, anillo piridina, anillo pirazol o anillo ciclohexano, R1 es un grupo alquilo inferior, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio, D representa la siguiente fórmula (4-1).



en la fórmula (4-1), R13 y R8 representan un átomo de cloro, y R9 representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio interior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, o grupo trialquilamonio.

B representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior, C representa un átomo de hidrógeno, J y J' representan un grupo hidrógeno y T es C(=O).

14. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, donde, en la fórmula general (1), A representa la fórmula (3-3), y en la fórmula (3-3), U representa C(=O) o C(=S), R1 representa un grupo alquilo inferior, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo o grupos cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio, C representa un átomo de hidrógeno, D representa la fórmula (4-1), (4-2), (4-3) o (4-4),



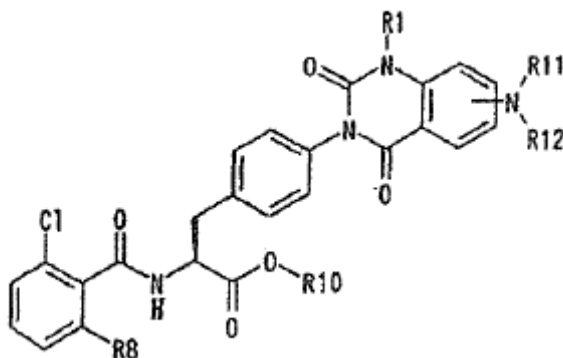
donde R13 representa un átomo de halógeno o grupo metilo, R8 representa un átomo de halógeno, grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo metoxi o un átomo de hidrógeno, R9 representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo el cual puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alquilo sustituido con un grupo o grupo cicloalquilo que pueden contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior, grupo trialquilamonio, grupo metanosulfonil amino y grupo tetrazolilo, y T representa C(=O).

15. Los derivados de fenilalanina o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, donde, en la fórmula general (1), A representa la fórmula (3-3), y en la fórmula (3-3), U representa C(=O) o C(=S), R1 representa un grupo metilo o grupo etilo, R2, R3 y R4 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo halógeno alcoxilo inferior, un grupo halógeno alquiltio inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o un grupo trialquilamonio,

B representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxilo inferior, C representa un átomo de hidrógeno, D representa la fórmula (4-1), donde R13 y R8 representan un átomo de cloro, y R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo inferior, grupo cicloalquilo que puede contener un heteroátomo o heteroátomos

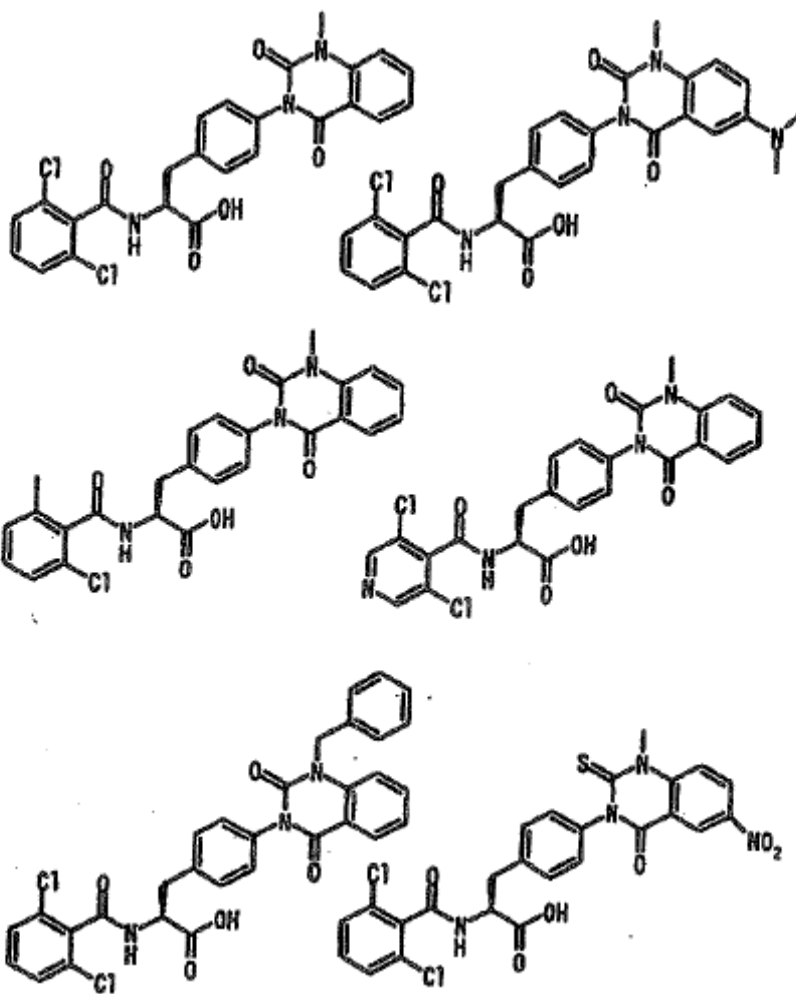
en el anillo del mismo, grupo alcoxilo inferior, grupo alquiltio inferior, grupo halógeno alquilo inferior, grupo halógeno alcoxilo inferior, grupo halógeno alquiltio inferior, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, grupo amino sustituido con un grupo o grupos alquilo inferior o grupo trialquilamonio, T es C(=O) y cada uno de J y J' es un átomo de hidrógeno.

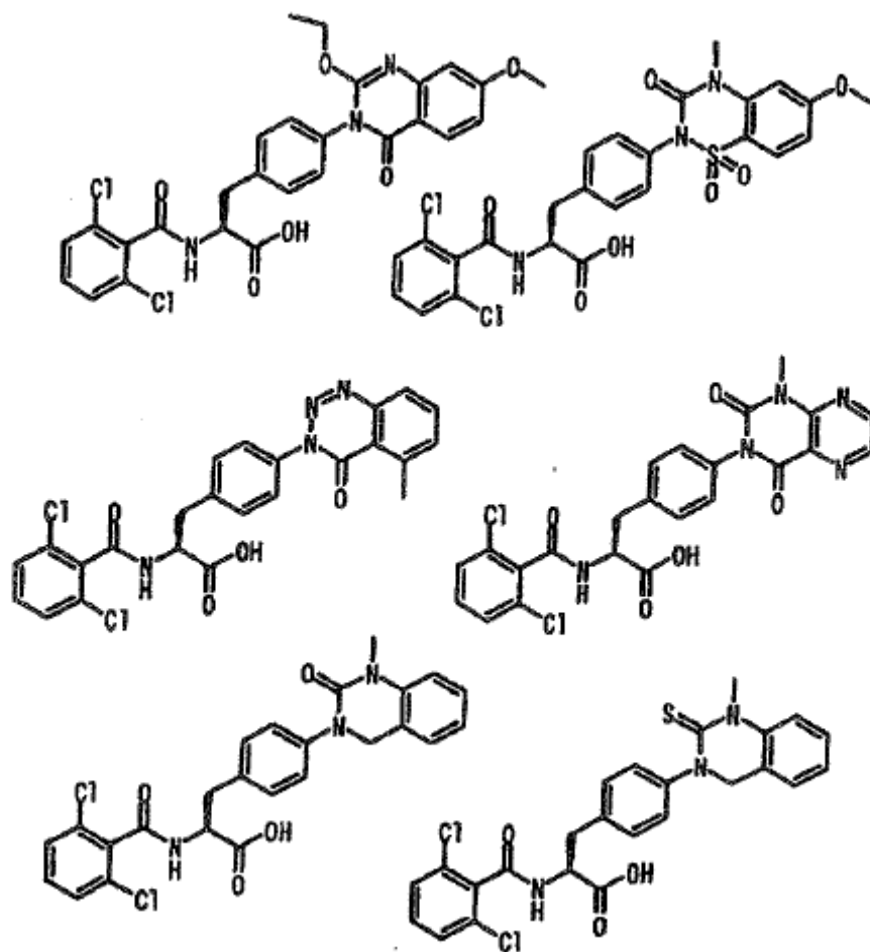
16. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:

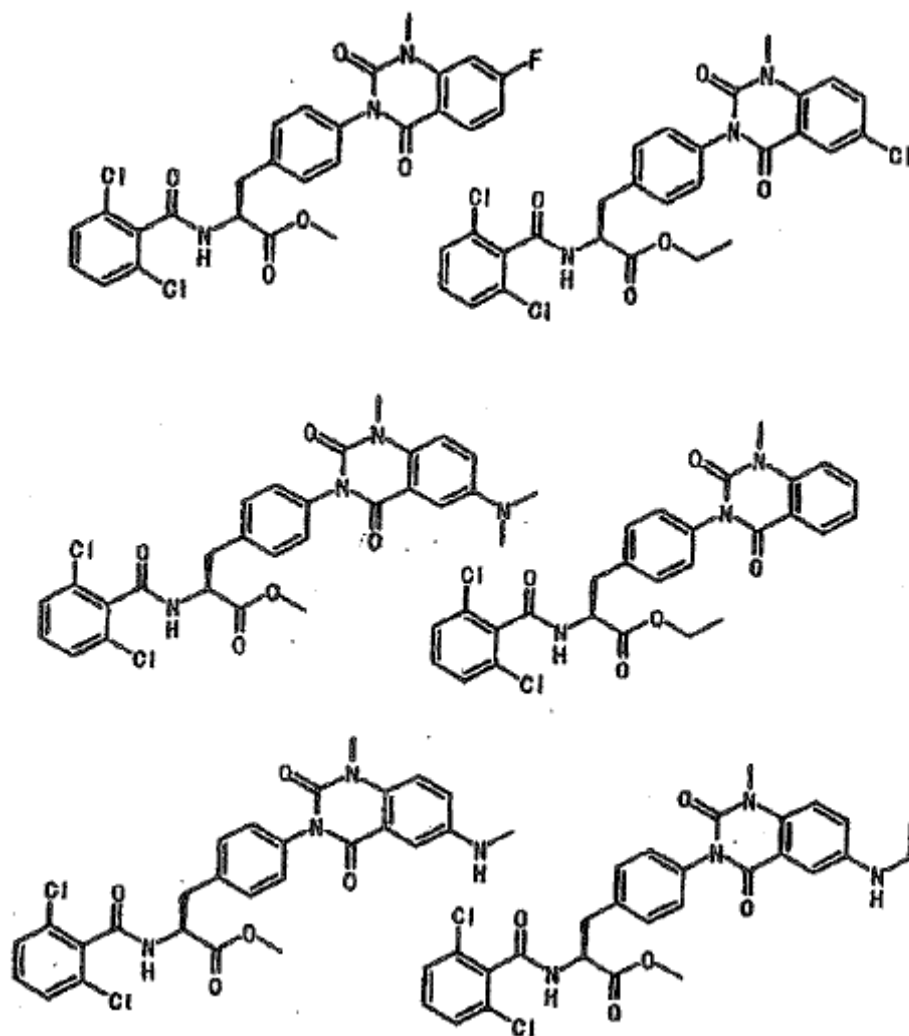


donde R1 representa un grupo metilo o un grupo etilo, R8 representa un átomo de halógeno o grupo metilo, R10 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R11 y R12 pueden ser iguales o diferentes uno de otro y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, grupo etilo o grupo propilo, R11 y R12 pueden estar unidos para formar un anillo, y en ese caso, R11-R12 representan trimetileno, tetrametileno o pentametileno.

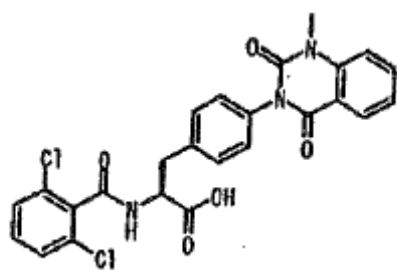
17. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



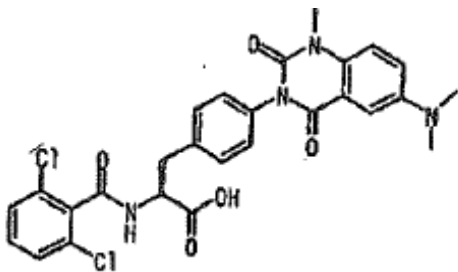




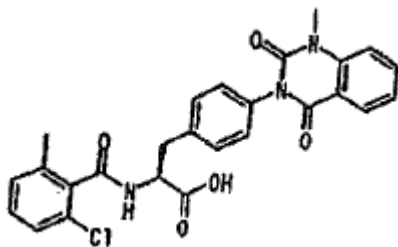
18. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



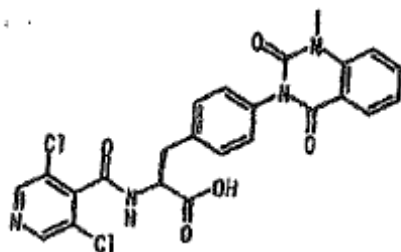
19. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



5 20. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:

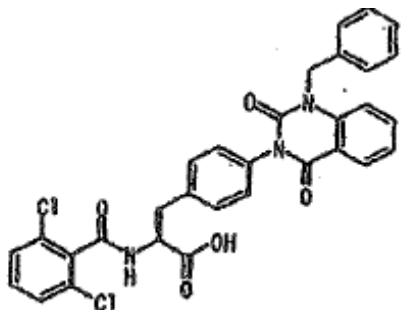


21. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:

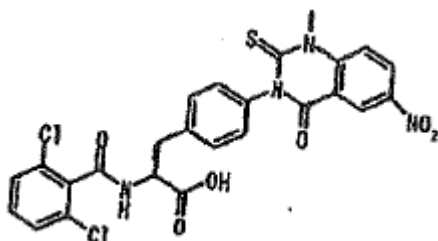


10

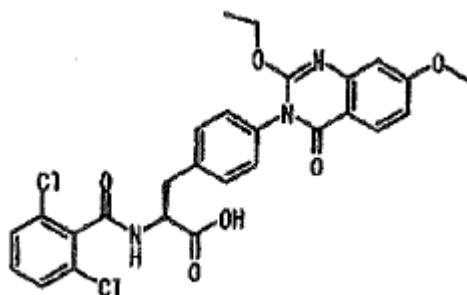
22. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



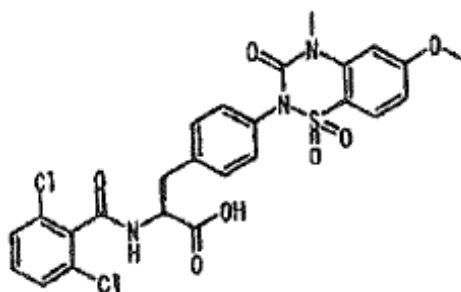
23. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



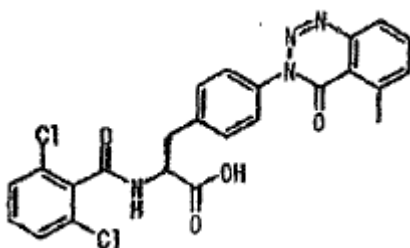
24. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



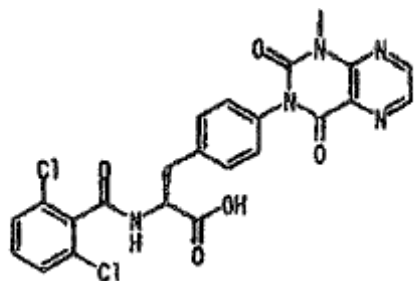
25. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



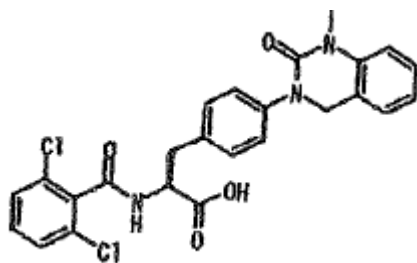
26. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



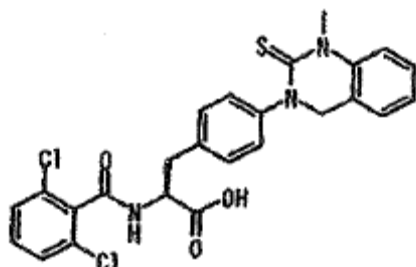
27. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



5 28. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:

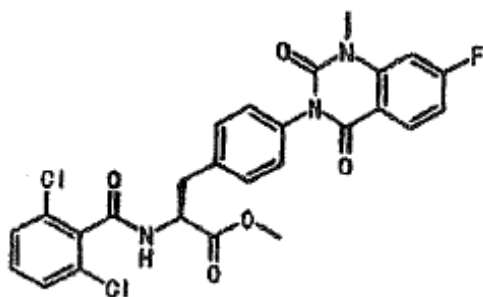


29. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:

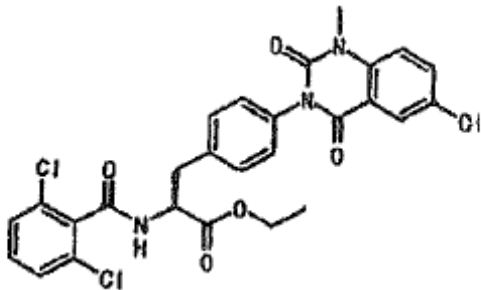


10

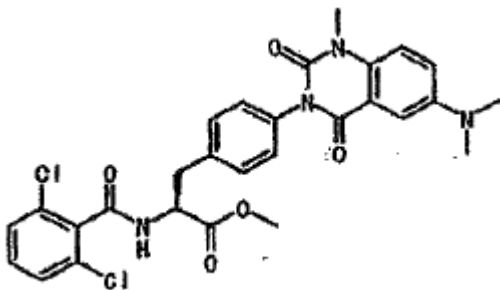
30. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



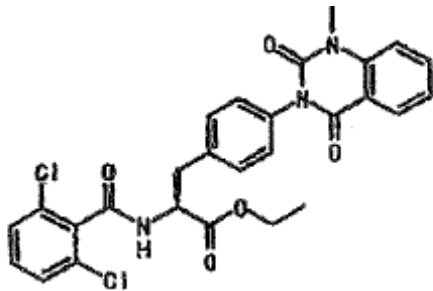
31. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



5 32. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:

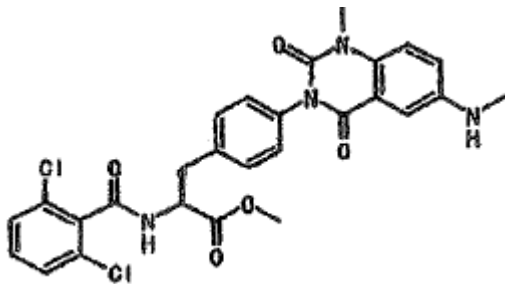


33. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:

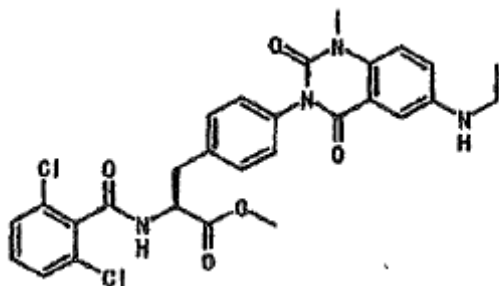


10

34. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1:



35. Los derivados de fenilalanina de la siguiente fórmula o sus sales aceptables para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1



36. Un antagonista de la integrina $\alpha 4$ que contiene un derivado de fenilalanina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 como principio activo.

37. Un agente terapéutico o agente de prevención para enfermedades inflamatorias en las cuales el Proceso de adhesión que depende de la integrina α -4 participa en la patología, que contiene un derivado de fenilalanina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 como principio activo.

38. Una composición farmacéutica que contiene un derivado de fenilalanina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 como principio activo.

39. Un agente terapéutico o agente de prevención para artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación del tumor, metástasis del tumor y rechazo al trasplante, que contiene un derivado de fenilalanina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 como principio activo.