

Цей винахід стосується нових похідних фенілаланіну та застосування цих похідних фенілаланіну як лікарських засобів. Цей винахід стосується також сполук, придатних як засоби для лікування або профілактики запальних захворювань, патологія яких пов'язана із процесом адгезії, залежним від α -4-інтегрину. Відомо, що α -4-інтегрини беруть участь у протіканні ревматоїдного артриту, запальних захворювань кишечника, системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, астми, псоріазу, алергії, діабету, захворювань серцево-судинної системи, артеріосклерозу, рестенозу, проліферації пухлин, розвитку метастазів пухлин і відторгнення трансплантатів. Сполуки, надані цим винаходом, які мають антагоністичний вплив на α -4-інтегрини, придатні як лікарські засоби або засоби профілактики вищезазначених захворювань.

Загальновідомо, що при запальних реакціях, коли в тканину проникає мікроорганізм або якщо тканина ушкоджена, важливу роль для видалення мікроорганізму або для відновлення тканини відіграють лейкоцити. Широко відомо також, що в таких випадках лейкоцити, які звичайно циркулюють у крові, мають пройти через стінки судин і досягти пошкодженої тканини. З'ясовано, що інфільтрація лейкоцитів із кровеносних судин у тканину відбувається за участю молекул інтегринів, які являють собою групу гетеродимерних протеїнів, що мають експресію на лейкоцитах. Молекули інтегринів підрозділяються щонайменше на 8 підсімейств (від β -1 до β -8) залежно від β -ланцюжків цих молекул. До відомих типових підсімейств належать підсімейства β -1 та β -3, які залучені до механізму адгезії складових клітин до позаклітинної матриці, наприклад, до колагену та фібронектину; підсімейство β -2, яке включене в механізм міжклітинної адгезії в імунній системі; і підсімейство β -7, яке бере участь, головним чином, в інфільтрації лейкоцитів у слизові тканини (дивись Шімідзу та інші - Shimizu et al., Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999). Що стосується вищезазначених α -4-інтегринів, то відомі два типи їхніх молекул. Такими є молекула VLA-4 (дуже пізній антиген-4), що належить до підсімейства β -1 і містить ланцюжок α -4- β -1, і молекула LPAM-1 (молекула-1 адгезії лімфоцитів групових лімфатичних фолікулів (Пейєрових бляшок) до HEV), яка належить до підсімейства β -7 і містить ланцюжок α -4- β -7. Звичайно більшість лейкоцитів, що циркулюють у крові, мають лише слабку адгезійну спорідненість до клітин судинного ендотелію і не можуть вийти за межі кровеносної судини. Однак лімфоцити, що містять, головним чином, T-клітини та B-клітини, здатні виходити із кровеносних судин в процесі так званого хомінгу лімфоцитів, яке полягає в тому, що лімфоцити переходять із крові в лімфоїдну тканину через стінку кровеносної судини, а потім повертаються у кров через лімфатичні судини під впливом фізіологічних чинників. Відомо, що молекули LPAM-1 беруть участь у процесі хомінгу лімфоцитів у лімфоїдну тканину шлунково-кишкового тракту, наприклад, у Пейєрові бляшки (дивись Батчер та інші - Butcher et al., Adv. Immunol. 72: 209-253, 1999). З іншого боку, в разі виникнення запалення клітини судинного ендотелію активуються цитокінами та хемокінами, які виділяє запалена тканина, виникає експресія групи антигенів клітинної поверхні (адгезійних молекул), що беруть участь у процесі адгезії лейкоцитів до клітин судинного ендотелію, і значна кількість лейкоцитів інфільтрується із кровеносної судини в запалену тканину через посередництво адгезійних молекул.

До відомих антигенів клітинної поверхні клітин судинного ендотелію, що беруть участь в процесі адгезії лейкоцитів, належать E-селектин (адгезійна молекула, що бере участь, головним чином, в адгезії нейтрофілів), ICAM-1 та VCAM-1, що беруть участь, головним чином, в адгезії лімфоцитів, і MAdCAM-1, який бере участь, головним чином, в адгезії лімфоцитів в лімфоїдній тканині шлунково-кишкового тракту, наприклад, у Пейєрових бляшках (Shimizu et al., - Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999). З'ясовано, що серед цих адгезійних молекул VCAM-1 діє як ліганд VLA-4 і LPAM-1, тоді як MAdCAM-1 діє як ліганд LPAM-1. Як ліганд VLA-4 і LPAM-1 відомий також фібронектин, що є різновидом позаклітинної матриці (Shimizu et al., Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999). Підсімейство β -1-інтегринів, до якого належить VLA-4, охоплює щонайменше 6 інтегринів (від VLA-1 до VLA-6), лігандами для яких є позаклітинні матриці, наприклад, фібронектин, колаген та ламінін. Багато інтегринів, що використовують як ліганди позаклітинні матриці, наприклад, VLA-5, підсімейства β -3 і β -5, розпізнають послідовність аргінін-гліцин-аспарагінова кислота (RGD) у фібронектині, вітронектині, тенасцині та остеопонтині. З іншого боку, у взаємодії VLA-4 з фібронектином бере участь не послідовність RGD, а пептидний фрагмент CS-1, який містить як центральний елемент послідовність лейцин-аспарагінова кислота-валін (LDV) (дивись Пулідо та інші - Pulido et al., J. Biol. Chem. 266: 10241-10245, 1991). Клементс та інші (Clements et al.) виявили послідовність, подібну до LDV, серед амінокислотних послідовностей VCAM-1 та MAdCAM-1. Було виявлено, що варіація, одержана шляхом часткової модифікації подібної до CS-1 послідовності в молекулах VCAM-1 та MAdCAM-1, не здатна взаємодіяти з VLA-4 або LPAM-1 (дивись Clements et al., J. Cell Sci. 107: 2127-2135, 1994; Фондерхайде та інші - Vonderheide et al., J. Cell Biol. 125: 215-222, 1994; Ренц та інші - Renz et al., J. Cell Biol. 125: 1395-1406, 1994; і Кілгер та інші - Kilger et al., Int. Immunol. 9: 219-226, 1997). Таким чином, з'ясовано, що згадана подібна до CS-1 послідовність має важливе значення для взаємодії VLA-4/LPAM-1 та VCAM-1/MAdCAM-1.

Відомо також, що циклічний пептид, який містить подібну до CS-1 структуру, має антагоністичний вплив на взаємодію VLA-4 або LPAM-1 із VCAM-1, MAdCAM-1 або пептидом CS-1 (дивись Вандерслайс та інші - Vanderslice et al., J. Immunol. 158: 1710-1718, 1997). Вищезазначені факти свідчать, що усі різновиди взаємодії α -4-інтегрину із VCAM-1, MAdCAM-1 або фібронектином можна блокувати шляхом застосування відповідного антагоніста α -4-інтегрину (термін "антагоніст α -4-інтегрину" в цьому описі означає речовину, яка є антагоністом α -4- β -1- та/або α -4- β -7-інтегрину).

Відомо також, що експресію VCAM-1 в клітинах судинного ендотелію спричиняють запальні чинники, наприклад, LPS, TNF- α або IL-1, і що в разі виникнення запалення інфільтрація лейкоцитів із кровеносної судини в тканину відбувається за механізмом адгезії VLA-4/VCAM-1 (дивись Елайсес та інші - Elices, Cell 60: 577-584, 1990; Осборн та інші - Osborn et al., Cell 59: 1203-1211, 1989; та Іссекutz та інші - Issekutz et al., J. Ex. Med. 183: 2175-2184, 1996). Оскільки експресія VLA-4 має місце на поверхнях активованих лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, лаброцитів та нейтрофілів, то механізм адгезії VLA-4/VCAM-1 відіграє важливу роль в інфільтрації цих клітин у запалену тканину. Є відомості, що експресія VLA-4 має місце на різноманітних саркомних клітинах, наприклад, на клітинах меланоми, і з'ясовано також, що механізм адгезії VLA-4/VCAM-1 відіграє певну роль в розвитку метастазів цих пухлин. Шляхом дослідження експресії VCAM-1 в різноманітних патологічних тканинах виявлено, що механізм адгезії VLA-4/VCAM-1 бере участь у

розвитку різних стадій цих патологій. А саме, є відомості, що, окрім активованих клітин судинного ендотелію, експресія VCAM-1 підвищується в запалених тканинах у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, наприклад, у ревматоїдних синовіальних мембранах (дивись ван-Дінтер-Янсен - van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147: 4207-4210, 1991, і Моралес-Дюкре та інші - Morales-Ducret et al., J. Immunol. 149: 1424-1431, 1992); в епітелії легенів та дихальних шляхів при астмі (дивись тен-Хаккен та інші - ten Hacken et al., Clin. Exp. Allergy 12: 1518-1525, 1998) та алергічних захворюваннях (див. Рандольф та інші - Randolph et al., J. Clin. Invest. 104: 1021-1029, 1999), при системному червоному вовчаку (дивись Takeuchi та інші - Takeuchi et al., J. Clin. Invest. 92: 3008-3016, 1993), синдромі Шегрена (дивись Едвардс та інші - Edwards et al., Ann. Rheum. Dis. 52: 806-811, 1993), розсіяному склерозі (дивись Стеффен та інші - Steffen et al., Am. J. Pathol. 145: 189-201, 1994) та псоріазі (дивись Гроувз та інші - Groves et al., J. Amer. Acad. Dermatol. 29: 67-72, 1993); в атеросклеротичних бляшках (дивись О'Брайєн та інші - O'Brien et al., J. Clin. Invest. 92: 945-951, 1993), в тканинах шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, наприклад, при хворобі Крона та виразковому коліті (дивись Коїдзумі та інші - Koizumi et al., Gastroenterol. 103: 840-847, 1992; Накамура та інші - Nakamura et al., Lab. Invest. 69: 77-85, 1993); у запаленій тканині острівців Лангерханса у хворих на діабет (дивись Мартін та інші - Martin et al., J. Autoimmun. 9: 637-643, 1996) та в імплантатах під час відторгнення трансплантатів серця або нирки (дивись Герсковіц та інші - Herskowitz et al., - Am. J. Pathol. 145: 1082-1094, 1994; Хілл та інші - Hill et al., Kidney Int. 47: 1383-1391, 1995). Механізм адгезії VLA-4/VCAM-1 відіграє певну роль у цих різноманітних захворюваннях.

Є численні повідомлення, які свідчать, що введення *in vivo* антитіл VLA-4 або VCAM-1 ефективно впливало на полегшення захворювання у лабораторних тварин, що страждали на такі запальні хвороби. Конкретно, Еднок та інші і Барон та інші повідомляють, що введення *in vivo* антитіл проти α -4-інтегринів виявилось ефективним для регулювання коефіцієнта захворюваності або лікування енцефаломієліту в експериментальних моделях аутоімунного енцефаломієліту, тобто в моделях розсіяного склерозу (Yednock et al., Nature 356: 63-66, 1992; Baron et al., J. Exp. Med. 177: 57-68, 1993). Цейдлер та інші повідомляють, що введення *in vivo* антитіла проти α -4-інтегрину виявилось ефективним для зниження коефіцієнта захворюваності мишей на колагеновий артрит (ревматоїдні моделі) (Zeidler et al., Autoimmunity 21: 245-252, 1995). Терапевтичний ефект антитіла проти α -4-інтегрину описали Абрахам та інші і Сагара та інші (Abraham et al., J. Clin. Invest. 93: 776-787, 1994; Sagara et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 112: 287-294, 1997). Про ефект антитіла проти α -4-інтегрину в моделях запального захворювання кишечника сповіщають Подольський та інші (Podolsky et al., J. Clin. Invest. 92: 372-380, 1993). Ефект антитіла проти α -4-інтегрину та антитіла проти VCAM в моделях інсулінозалежного діабету описано Бароном та іншими (Baron et al., J. Clin. Invest. 93: 1700-1708, 1994). В досліджах на бабуїнах з'ясовано, що рестеноз кровоносних судин після ангіопластики, виконаної із приводу артеріосклерозу, можна інгібувати шляхом введення антитіла проти α -4-інтегрину (дивись Лумсден та інші - Lumsden et al., J. Vase. Surg. 26: 87-93, 1997). Повідомляється також, що антитіло проти α -4-інтегрину або VCAM ефективно інгібує відторгнення імплантату або розвиток метастазів ракової пухлини (дивись Ізобе та інші - Isobe et al., J. Immunol. 153: 5810-5818, 1994; Окахара та інші - Okahara et al., Cancer Res. 54: 3233-3236, 1994).

Як зазначено вище, на відміну від VCAM-1, MAdCAM-1, який є лігандом LPAM-1, має конститутивну експресію на високих ендотеліальних венах (HEV) в слизових оболонках кишок, мезентеричних лімфатичних вузлах, Пейєрових бляшках та селезінці і бере участь у хомінгу слизових лімфоцитів. Відомо також, що механізм адгезії LPAM-1/MAdCAM-1 відіграє фізіологічну роль не тільки в хомінгу лімфоцитів, але також бере участь і в деяких патологічних процесах. Бріскін та інші сповіщають про підвищення експресії MAdCAM-1 у запалених областях кишкового тракту у хворих на запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона та виразковий коліт (Briskin et al., Am. J. Pathol. 151: 97-110, 1997). Ханнінен та інші зазначають, що індукція такої експресії спостерігається в запаленій тканині острівців Лангерханса у мишей при хворобі NOD, що є моделлю інсулінозалежного діабету (Hanninen et al., J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998). Той факт, що механізм адгезії LPAM-1/MAdCAM-1 бере участь у розвитку захворювань, витікає з того, що стан піддослідних мишей із запальним захворюванням кишечника (дивись Пікарелла та інші - Picarella et al., J. Immunol. 158: 2099-2106, 1997) і вищезгаданих мишей при хворобі NOD покращується при введенні *in vivo* антитіла проти MAdCAM або антитіла проти β -7-інтегрину (дивись Hanninen et al., J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998 і Янг та інші - Yang et al., Diabetes 46: 1542-1547, 1997).

Вищезгадані факти вказують, що застосування блокування механізму адгезії VLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1 або LPAM-1/MAdCAM-1 відповідним антагоністом може бути ефективним при лікуванні вищезазначених хронічних запальних захворювань. Застосування антитіл проти VLA-4 як антагоністів VLA-4 описано в патентних документах WO 93/13798, WO 93/15764, WO 94/16094 та WO 95/19790. Пептидні сполуки як антагоністи VLA-4 описані в патентних документах WO 94/15958, WO 95/15973, WO 96/00581 та WO 96/06108. Похідні амінокислот, придатні як антагоністи VLA-4, описані в патентних документах WO 99/10312, WO 99/10313, WO 99/36393, WO 99/37618 та WO 99/43642. Однак на сьогодні жодна з них практично не використовується для терапевтичного лікування внаслідок недостатньої біодоступності при пероральному застосуванні та імуногенних властивостей, які проявляються при їх довготривалому застосуванні.

Метою цього винаходу є запропонувати нові сполуки, що виявляють антагоністичний ефект відносно α -4-інтегрину.

Іншою метою цього винаходу є запропонувати сполуки, що виявляють антагоністичний ефект відносно α -4-інтегрину, які можна застосовувати перорально.

Ще однією метою цього винаходу є запропонувати антагоністи α -4-інтегрину.

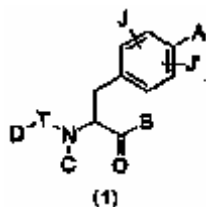
Далі, метою цього винаходу є запропонувати фармацевтичну композицію, яка містить згадані нові сполуки.

Додатковою метою цього винаходу є запропонувати терапевтичні засоби для лікування або профілактики захворювань, патологія яких пов'язана із процесом адгезії, залежним від α -4-інтегрину, наприклад, запальних захворювань, ревматоїдного артриту, запальних захворювань кишечника, системного

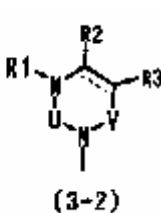
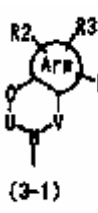
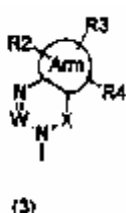
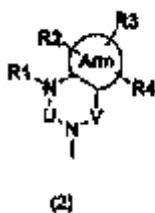
червоного вовчача, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, астми, псоріазу, алергії, діабету, захворювань серцево-судинної системи, артеріосклерозу, рестенозу, проліферації пухлин, метастазів пухлин і відторгнення трансплантатів.

З метою вирішення вищезазначених проблем автори цього винаходу синтезували різноманітні похідні фенілаланіну і випробували їхню антагоністичну активність відносно α -4-інтегрину; автори винаходу з'ясували, що зазначені нові похідні фенілаланіну мають надзвичайно високу антагоністичну активність відносно α -4-інтегрину. В основу цього винаходу покладено зазначене відкриття.

Конкретно, цей винахід пропонує похідні фенілаланіну поданої нижче загальної формули (1) та їхні фармацевтично прийнятні солі:



де А є одна з поданих нижче загальних формул (2), (3), (3-1) або (3-2):



де Arm є циклоалкіл або ароматичний цикл, який містить 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані із групи, до якої входять атоми кисню, сірки та азоту, подвійна суцільна лінія і штрихова лінія у формулі (3-2) означає одинарний або подвійний зв'язок,

U, V та X означають C(=O), S(=O)₂, C(R5)(-R6), C(=C(R5)(-R6)), C(=S), S(=O), P(=O)(-OH) або P(-H)(=O), W означає C(-R7) або атом азоту,

R1, R2, R3, R4, R5, R6 і R7 можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний з них є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, заміщений нижчий алкеніл, нижчий алкініл, заміщений нижчий алкініл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арил, гетероарил, нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений арилом (арилами), нижчий алкіл, заміщений гетероарилом (гетероарилами), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижча алкоксигрупа та нижча алкілтіогрупа, заміщені циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа та нижча алкілтіогрупа, заміщені арилом (арилами), нижча алкоксигрупа та нижча алкілтіогрупа, заміщені гетероарилом (гетероарилами), циклоалкілоксигрупа, яка може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арилоксигрупа, гетероарилоксигрупа, нижчий гідроксіалкіл, нижчий гідроксіалкеніл, нижча гідроксіалкоксигрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нижчий галоїд алкеніл, нітрогрупа, ціаногрупа, заміщена або незаміщена аміногрупа, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, нижчий алканойл, ароїл, нижчий алкілсульфоніл, заміщений чи незаміщений сульфамойл або амонієва група, R5 та R6 можуть бути з'єднані між собою і утворювати цикл, який може містити один або два атоми кисню, азоту або сірки,

B є гідроксил, нижча алкоксигрупа або гідроксиламіногрупа,

C є атом водню, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений арилом (арилами), або нижчий алкіл, заміщений гетероарилом (гетероарилами),

D є нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арил, гетероарил, нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений арилом (арилами), нижчий алкіл, заміщений гетероарилом (гетероарилами), нижча алкоксигрупа, нижча алкоксигрупа, заміщена циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, заміщена арилом (арилами), нижча алкоксигрупа, заміщена гетероарилом (гетероарилами), циклоалкілоксигрупа, яка може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арилоксигрупа, гетероарилоксигрупа, нижчий гідроксіалкіл, нижчий гідроксіалкеніл, нижча гідроксіалкоксигрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижчий галоїдалкеніл, нітрогрупа, ціаногрупа, заміщена або незаміщена аміногрупа, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, нижчий алканойл, ароїл, нижча алкілтіогрупа, нижчий алкілсульфоніл, або заміщений чи незаміщений сульфамойл,

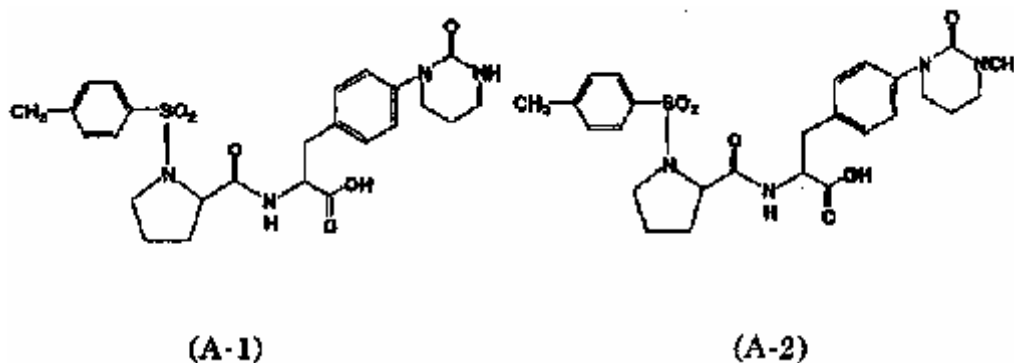
S та D можуть бути з'єднані між собою і утворювати цикл, який може містити один або два атоми кисню, азоту або сірки,

T означає міжатомний зв'язок, C(=O), C(=S), S(=O), S(=O)₂, N(H)-C(=O) або N(H)-C(=S),

J і J' можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний з них є атом водню, атом галоїду, нижчий алкіл, нижча алкілоксигрупа або нітрогрупа,

за умови, що згадані похідні фенілаланіну загальної формули (1) не включають сполуки, які мають

подані нижче формули (A-1) або (A-2), коли A є формула (3-2).



Цей винахід пропонує антагоніст α -4-інтегрину, який містить вищезазначену похідну фенілаланіну або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт.

Цей винахід пропонує також фармацевтичну композицію, яка містить вищезазначену похідну фенілаланіну або її фармацевтично прийнятну сіль.

Крім того, цей винахід пропонує засіб, який містить згадану похідну фенілаланіну або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, для терапії або профілактики захворювань, патологія яких пов'язана із процесом адгезії, залежним від α -4-інтегрину, наприклад, запальних захворювань, ревматоїдного артриту, запальних захворювань кишечника, системного червоного вовчак, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, астми, псоріазу, алергії, діабету, захворювань серцево-судинної системи, артеріосклерозу, рестенозу, проліферації пухлин, розвитку метастазів пухлин і відторгнення трансплантатів.

Термін "нижчий" у складі, наприклад, терміну "нижчий алкіл" в цьому описі означає групу, яка містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, перевага віддається групам, які містять від 1 атому до 4 атомів вуглецю. Алкільні, алкенільні та алкінільні групи у складі алкілів, алкенілів, алкінілів, алкоксигруп, алкілтіогруп, алканойлів, алкіламіногруп тощо можуть мати лінійну або розгалужену будову. Прикладами таких алкілів є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил і гексил. Перевага віддається алкілам, які містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю, а більша перевага - алкілам, які містять від 1 атому до 4 атомів вуглецю. Алкенілами є, наприклад, вініл, пропеніл, бутеніл і пентеніл. Перевага віддається алкенілам, які містять від 2 до 6 атомів вуглецю, а більша перевага - алкенілам, які містять від 2 атомів до 4 атомів вуглецю. До алкінілів належать етиніл, пропініл та бутініл. Перевага віддається алкінілам, які містять від 2 атомів до 8 атомів вуглецю, а більша перевага - алкінілам, які містять від 2 атомів до 4 атомів вуглецю. Циклоалкіл означає заміщену або незаміщену циклоалкільну групу, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборніл, адамантил та циклогексеніл. Перевага віддається циклоалкілам, які містять від 3 атомів до 8 атомів вуглецю, а більша перевага - циклоалілам, які містять від 3 атомів до 5 атомів вуглецю. До алкоксигруп належать метоксигрупа, етоксигрупа, пропілоксигрупа, ізопропілоксигрупа тощо. Перевага віддається алкоксигрупам, які містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю, а більша перевага - алкоксигрупам, які містять від 1 атому до 4 атомів вуглецю. До гетероатомів належать азот, кисень, сірка тощо. Атомами галоїдів є фтор, хлор, бром та йод. До галоїдних алкілів належать хлорметил, трихлорметил, трифторметил, трифторетил, пентафторетил тощо. До галоїдалкоксигруп належать трихлориметоксигрупа, трифториметоксигрупа тощо. До гідроксіалкілів належать гідроксиметил, гідроксіетил тощо. Циклоалкілі, які можуть містити в циклі гетероатом (гетероатоми), можуть бути заміщеними або незаміщеними. Прикладами таких груп є циклопентил, циклогексил, піперидил, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл, тетрагідрофураніл та урацил, які є циклами з кількістю членів від 4 до 8, перевага віддається циклам з кількістю членів від 5 до 7.

У цьому описі арилами є як заміщені, так і незаміщені арили, наприклад, феніл, 1-нафтил і 2-нафтил. Перевага віддається фенілу та заміщеним фенілам, а серед замісників особлива перевага віддається атомам галоїдів, алкоксигрупам, алкілам, гідроксилу, галоїдним алкілам та галоїдалкоксигрупам. Гетероарилами є як заміщені, так і незаміщені гетероарили, наприклад, піридил, піразил, піримідиніл, піразоліл, піроліл, триазил, фурил, тініл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, індоліл, хіноліл, ізохіноліл та бензімідазоліл. Серед гетероарилів перевага віддається піридилу, піразилу, піримідинілу, фурилу, тінілу та заміщеним піридилам, фурилам і тінілам. Особлива перевага серед замісників віддається атомам галоїдів, алкоксигрупам, алкілам, гідроксилу, галоїдним алкілам та галоїдалкоксигрупам. До нижчих алкілів, заміщених арилом (арилами), належать, наприклад, заміщені або незаміщені бензили та заміщені або незаміщені фенетили. Особлива перевага серед замісників віддається атомам галоїдів, алкоксигрупам, алкілам, гідроксилу, галоїдним алкілам та галоїдалкоксигрупам. До нижчих алкілів, заміщених гетероариліом (гетероарилами), належить, наприклад, піридилметил, а особлива перевага серед замісників при таких групах віддається атомам галоїдів, алкоксигрупам, алкілам, гідроксилу, галоїдним алкілам та галоїдалкоксигрупам. До алканойлів належать, наприклад, форміл, ацетил, пропаноїл, бутаноїл та півалоїл. До ароїлів належать, наприклад, заміщені або незаміщені бензоїл і піридилкарбоніл, а особлива перевага серед замісників при таких групах віддається атомам галоїдів, алкоксигрупам, алкілам, гідроксилу, галоїдним алкілам та галоїдалкоксигрупам. До галоїдалканоїлів належать, наприклад, трихлорацетил та трифторацетил. До алкілсульфонілів належать, наприклад, метансульфоніл, етансульфоніл тощо. До арилсульфонілів належать, наприклад, бензолсульфоніл і п-толуолсульфоніл. До гетероарилсульфонілів належить, наприклад, піридилсульфоніл. До галоїдалкілсульфонілів належить, наприклад, трифторметансульфоніл. До алкоксикарбонілів належать, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл. До арилзаміщених алкоксикарбонілів належать, наприклад, бензилоксикарбоніл і 9-флуоренілметоксикарбоніл. До заміщених карбамоїлів належать, наприклад, метилкарбамоїл,

фенілкарбамоїл і заміщені фенілкарбамоїли, а особлива перевага серед замісників при таких групах віддається атомам галоїдів, алкоксигрупам, алкілам, гідроксилу, галоїдним алкілам та галоїдалкоксигрупам. До заміщених тіокарбамоїлів належать, наприклад, метилтіокарбамоїл, фенілтіокарбамоїл і заміщені фенілтіокарбамоїли, а особлива перевага серед замісників при таких групах віддається атомам галоїдів, алкоксигрупам, алкілам, гідроксилу, галоїдним алкілам та галоїдалкоксигрупам. Заміщені аміногрупи в цьому описі означають монозаміщені або дизаміщені аміногрупи, а до замісників при таких групах належать нижчі алкіли, нижчі алкіли, заміщені арилом, нижчі алкіли, заміщені гетероарилом, нижчі алканолі, ароїли, нижчі галоїдалканолі, нижчі алкілсульфоніли, арилсульфоніли, гетероарилсульфоніли, галоїдалкілсульфоніли, нижчі алкоксикарбоніли, арилзаміщені нижчі алкоксикарбоніли, заміщені або незаміщені карбамоїли та заміщені або незаміщені тіокарбамоїли. До амонієвих груп належать, наприклад, триалкіламонієві групи.

Оскільки похідні фенілаланіну загальної формули (1) цього винаходу містять асиметричні атоми вуглецю, то мається на увазі, що згадані похідні фенілаланіну загальної формули (1) цього винаходу є оптичними ізомерами і що сполука, вказана в цьому описі, охоплює всі згадані оптичні ізомери. Перевага, однак, віддається L-формі.

Що стосується сполук, які можуть існувати в діастереомерних формах, то згадані похідні фенілаланіну охоплюють діастереомери та суміші діастереомерів. Оскільки похідні фенілаланіну загальної формули (1) цього винаходу містять рухомий атом водню, то мається на увазі, що згадані похідні фенілаланіну загальної формули (1) цього винаходу охоплюють різноманітні таутомерні форми і що сполуки, вказані в цьому описі, охоплюють згадані таутомерні форми. Крім того, карбоксильні групи сполук цього винаходу можуть бути заміщені відповідними замісниками, які перетворюються в карбоксильні групи *in vivo*. Прикладом такої заміщеної групи є нижчий алкоксикарбоніл.

Перевага віддається варіантам, де у вищезазначеній загальній формулі (1) групи, позначені А, мають загальні формули (2) та (3); що стосується групи Аm у загальних формулах (2) та (3), то перевага віддається ароматичним циклам, а особлива перевага - бензольному циклу і заміщеному бензольному циклу. Група R1 у загальній формулі (2) є переважно атомом водню, нижчим алкілом і заміщеним нижчим алкілом. Серед замісників цієї групи перевага віддається фенілу, ціаногрупі і карбоксилу. Групи R2-R4 у загальних формулах (2) та (3) є переважно атомом водню, галоїдом, гідроксилом, нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупю, нижчим галоїдним алкілом, заміщеною або незаміщеною аміногруппю та амонієвою групою.

Група, позначена В, є переважно гідроксилом. Перевага віддається також нижчий алкоксигрупі.

Група, позначена С, є переважно нижчим алкілом або атомом водню, більша перевага віддається атому водню.

Що стосується груп, позначених D, то перевага віддається циклоалкілам, які можуть містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арилам і гетероарилам. Циклоалкіли, які можуть містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арили і гетероарили можуть бути заміщеними або незаміщеними, причому замісниками є групи, згадані вище стосовно до R1, R2, R3, R4, R5, R6 і R7. Серед груп D особлива перевага віддається заміщенням або незаміщенням циклогексилам або фенілам. Замісниками при цих групах є переважно від 1 до 3, краще 1 або 2, нижчих алкілів або нижчих алкоксилів або атомів галоїду.

Що стосується груп, позначених J і J', то перевага віддається атомам водню.

Серед груп Т перевага віддається C(=O).

Групами U, V та X у варіантах, яким віддається перевага, є C(=O) та C(=S), особлива перевага віддається групі C(=O). Серед груп W перевага віддається C(-R7), а серед груп R7 - нижчому алкілу, нижчий алкоксигрупі та нижчий алкілтіогрупі.

Перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1) цього винаходу А означає одну із груп, що відповідають загальній формулі (2) або (3), причому R1, R2, R3, R4, R5, R6 і R7 можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний з них означає групи, перелічені нижче:

атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, заміщений нижчий алкеніл, заміщений нижчий алкініл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арил, гетероарил, нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений арилом (арилами), нижчий алкіл, заміщений гетероарилом (гетероарилами), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижча алкоксигрупа та нижча алкілтіогрупа, заміщені циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа та нижча алкілтіогрупа, заміщені арилом (арилами), нижча алкоксигрупа та нижча алкілтіогрупа, заміщені гетероарилом (гетероарилами), циклоалкілоксигрупа, яка може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арилоксигрупа, гетероарилоксигрупа, нижчий гідроксіалкіл, нижчий гідроксіалкеніл, нижча гідроксіалкоксигрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нижчий галоїдалкеніл, нітрогрупа, ціан, заміщена або незаміщена аміногрупа, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, нижчий алканол, ароїл, нижчий алкілсульфоніл або заміщений чи незаміщений сульфамойл, R5 та R6 можуть бути з'єднані між собою і утворювати цикл, який може містити один або два атоми кисню, азоту або сірки.

Перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1) цього винаходу

В є гідроксил або нижча алкоксигрупа,

С є атом водню або нижчий алкіл,

J і J' є атоми водню, і

в загальних формулах (2) і (3) V та X є група C(=O), S(=O)₂ або C(-R5)(-R6),

U є група C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C=C(-R5)(-R6), C(=S), S(=O), P(=O)(OH) або P(-H)(=O).

Далі, перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1)

В є гідроксил або нижча алкоксигрупа,

С є атом водню або нижчий алкіл,

J і J' є атоми водню, і

в загальних формулах (2) і (3) Аm є бензольний цикл або ароматичний цикл, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані із групи, до якої входять атоми кисню, сірки та азоту.

Крім того, перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1) В є гідроксил або нижча алкоксигрупа,

С є атом водню або нижчий алкіл,

J і J' є атоми водню, і

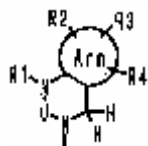
в загальних формулах (2) і (3) Arn є бензольний цикл або ароматичний цикл, який містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані із групи, до якої входять атоми кисню, сірки та азоту,

V та X є група C(=O), S(=O)₂ або C(-R5)(-R6),

U є група C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(-R5)(-R6)), C(=S), S(=O), P(=O)(OH) або P(-H)(=O).

Перевага віддається також варіантам, де в загальній формулі (1) С є атом водню і Т є C(=O).

Перевага віддається також варіантам, де в загальній формулі (1) А означає подану нижче формулу (3-3):

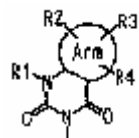


(3-3)

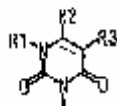
де Arn, U та R1-R4 відповідають поданим вище визначенням.

Перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (3-3) Arn є ароматичний цикл, а особлива перевага - варіантам, де Arn є бензольний цикл або заміщений бензольний цикл. R1 у загальній формулі (3-3) є переважно атом водню, нижчий алкіл або нижчий алкіл, заміщений фенілом, ціаногрупою або карбоксилком. У варіантах, яким віддається перевага, кожний із R1-R4 у загальній формулі (3-3) є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, незаміщена аміногрупа або аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами).

Перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1) А означає подані нижче формули (3-4) або (3-5):



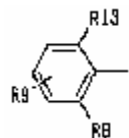
(3-4)



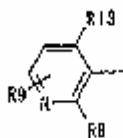
(3-5)

де Arn та R1-R4 відповідають поданим вище визначенням, і подвійна суцільна лінія та штрихова лінія в формулі (3-5) означає одинарний або подвійний зв'язок.

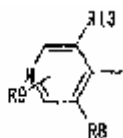
Перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1) D означає подані нижче формули (4-1), (4-2), (4-3) або (4-4):



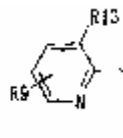
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

де R13 є атом галоїду або метил, R8 є атом галоїду, метил, трифторметил, метоксигрупа або атом водню, R9 є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами), триалкіламонієва група, метансульфоніламіногрупа та тетразоліл.

Серед вищенаведених формул перевага віддається формулі (4-1). Особлива перевага віддається формулі (4-1), де R13 та R8 є атоми хлору, а R9 є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами) або триалкіламонієва група.

Перевага віддається також варіантам, де в загальній формулі (1) А означає формулу (3-4), Arn є бензольний цикл, піридиновий цикл, піразоловий цикл або циклогексановий цикл, R1 є нижчий алкіл, R2, R3 та R4 можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний з них є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами) або триалкіламонієва група.

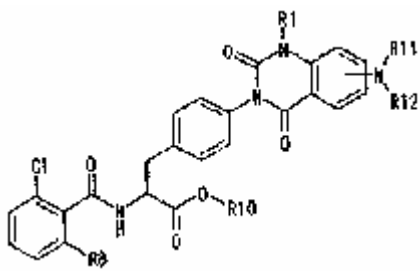
Крім того, перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1) А означає формули (3-4) або (3-5), D означає (4-1), (4-2), (4-3) або (4-4), В є гідроксил або нижча алкоксигрупа, С є атом водню, кожний з J і J' є атом водню і Т є C(=O).

Згідно з цим винаходом, перевага віддається варіантам, де в загальній формулі (1) А означає формулу (3-4), де А_{тп} є бензольний цикл, піридиновий цикл, піразоловий цикл або циклогексановий цикл, R1 є нижчий алкіл, R2, R3 та R4 можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний з них є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами) або триалкіламонієва група, D означає формулу (4-1), де R13 та R8 є атоми хлору, а R9 є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціан, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами) або триалкіламонієва група, В є гідроксил або нижча алкоксигрупа, С є атом водню, кожний з J і J' є атом водню і Т є C(=O).

Згідно з цим винаходом, перевага віддається також варіантам, де в загальній формулі (1) А означає формулу (3-3), а в формулі (3-3) U є C(=O) або C(=S), R1 є нижчий алкіл, R2, R3 та R4 можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний з них є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами) або триалкіламонієва група, С є атом водню, D означає формулу (4-1), (4-2), (4-3) або (4-4), Т є C(=O).

Крім того, згідно з цим винаходом, перевага віддається варіантам, де А означає формулу (3-3), а в формулі (3-3) U є C(=O) або C(=S), R1 є метил або етил, R2, R3 та R4 можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний з них є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами) або триалкіламонієва група, В є гідроксил або нижчий алкіл, С є атом водню, D означає формулу (4-1), де R13 та R8 є атоми хлору, а R9 є атом водню, атом галоїду, гідроксил, нижчий алкіл, циклоалкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, нижча алкілтіогрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижча галоїдалкілтіогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, аміногрупа, заміщена нижчим алкілом (алкілами) або триалкіламонієва група, Т є C(=O) і кожний з J і J' є атом водню.

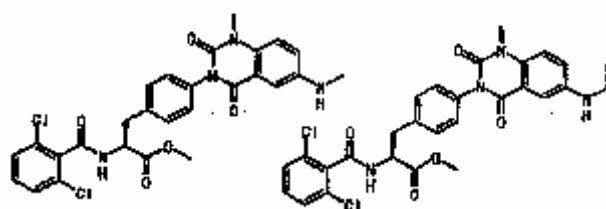
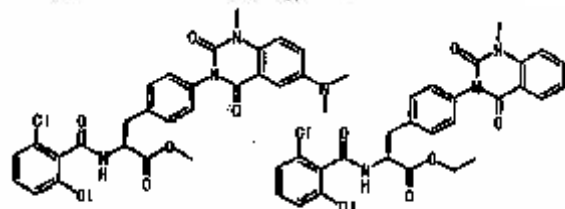
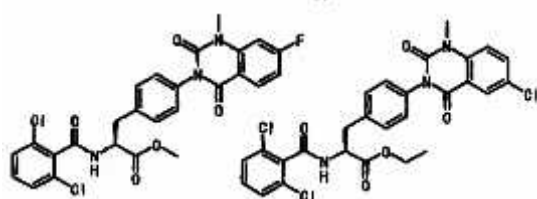
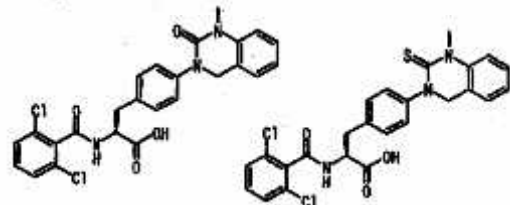
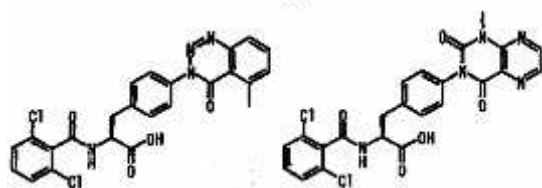
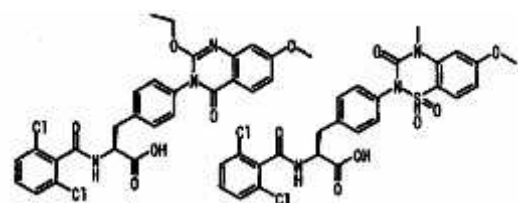
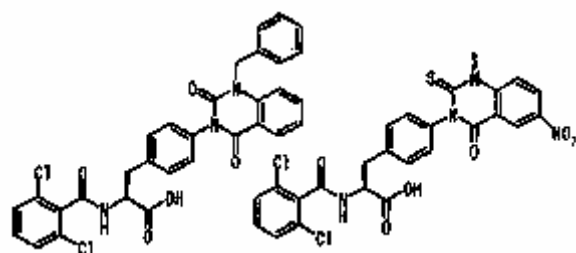
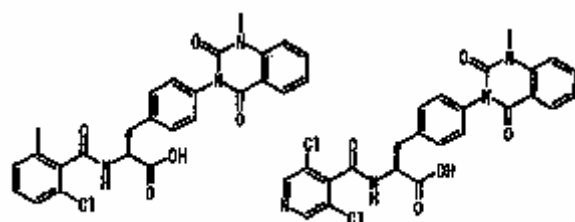
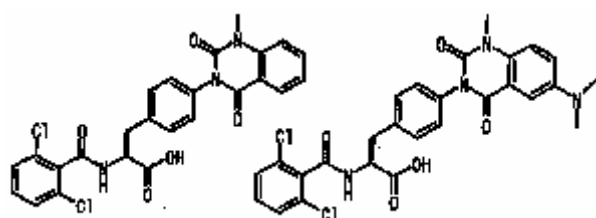
Згідно з цим винаходом, перевага віддається похідним фенілаланіну поданої нижче загальної формули та їхнім фармацевтично прийнятним солям



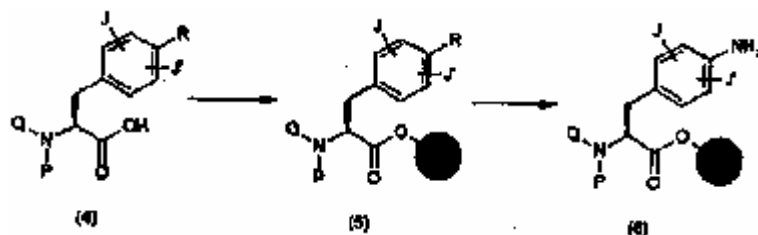
де R1 є метил або етил, R8 є атом галоїду або метил, R10 є атом водню або нижчий алкіл, R11 і R12 можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного, і кожний із них є атом водню, метил, етил або пропіл, R11 і R12 можуть бути з'єднані між собою і утворювати цикл, і в цьому разі R11-R12 є триметилен, тетраметилен або пентаметилен. Особлива перевага віддається варіантам, де R10 є нижчий алкіл.

Більш конкретно, перевага віддається сполукам, описаним у Прикладах, хоча винахід не обмежений цими конкретними сполуками.

Зокрема, перевага віддається сполукам поданих нижче формул та їхнім фармацевтично прийнятним солям:



Похідні феноїлаланіну (1) цього винаходу можна синтезувати, наприклад, способами, описаними нижче, якщо В є гідроксил.

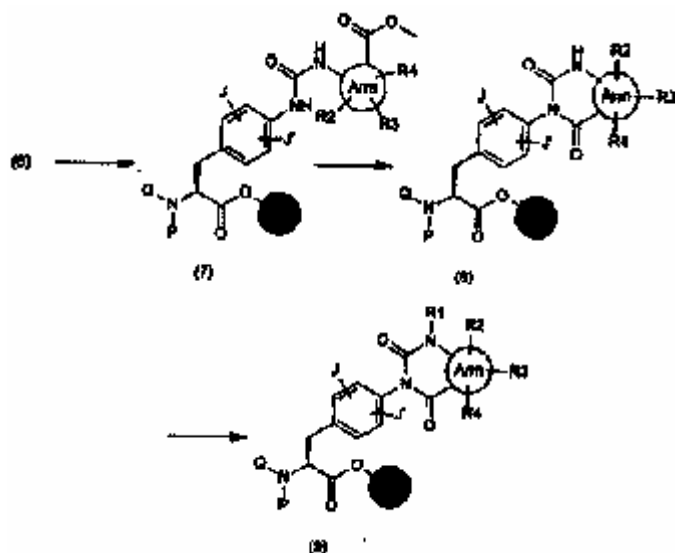


: Твердий носій

Відповідно захищену карбонову кислоту (4) прищеплюють до смоли звичайним способом. Замісник Р у карбоновій кислоті (4) має структуру С згідно з поданим вище визначенням, що стосується загальної формули (1), або є замісником, який може бути перетворений у С на будь-якій стадії синтезу, або є відповідно захищеною формою згаданих замісників. Замісник Q у карбоновій кислоті (4) має структуру D-T згідно з поданим вище визначенням, що стосується загальної формули (1), або є замісником, який може бути перетворений у D-T на будь-якій стадії синтезу, або є відповідно захищеною формою згаданих замісників. Далі, замісник R у карбоновій кислоті (4) має структуру, яка може бути перетворена в NH₂, або є відповідно захищеною формою групи NH₂.

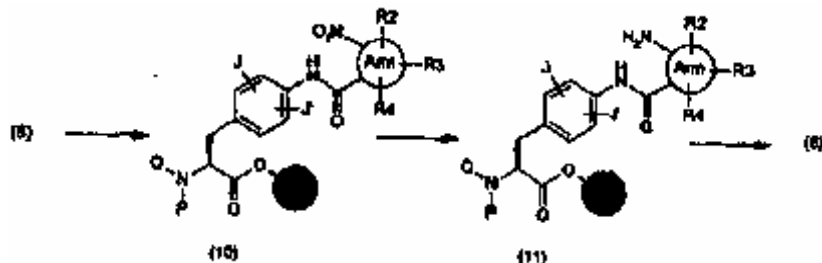
Що стосується умов прищеплення, то цю реакцію можна виконати, використовуючи, в разі необхідності, відповідну домішку, наприклад, HOAt (1-гідрокси-7-азабензотриазол), HOBt (1-гідроксибензотриазол) або DMAP (диметиламінопіридин), та агент конденсації, наприклад, DIC (діізопропілкарбодіїмід), DCC (дициклогексилкарбодіїмід) або EDC (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід), в органічному розчиннику, наприклад, в хлористому метилені, ДМФ (N,N-диметилформамід) або NMP (N-метил-2-піролідоні). Наприклад, при застосуванні смоли "Уонг" (Wang) реакцію проводять у присутності піридину та 2,6-дихлорбензоїлхлориду в ДМФ і одержують складний ефір (5). Складний ефір (5) можна перетворити в амін (6) у відповідних умовах, які залежать від замісника R. Наприклад, якщо R є аміногрупа, то складний ефір (5) можна перетворити в амін (6) у присутності відновлювального агента, наприклад, SnCl₂ або його гідратів, в середовищі розчинника, наприклад, NMP, ДМФ або етанолу. У випадку аміну, захищеного групою Fmoc (9-флуоренілметоксикарбоніл) (FmocNH), цю групу захисту можна відщепити дією основи, наприклад, піперидину, в розчиннику, наприклад, ДМФ, і одержати амін (6).

Хіназоліндіон (9), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), а обидві групи U та V є C(=O), можна одержати, як описано нижче. Спочатку одержують сечовину (7) шляхом проведення реакції аміну (6) з ізоціанатом, що має групу складного ефіру карбонової кислоти в орто-положенні. Потім можна одержати хіназоліндіон (8) шляхом проведення реакції замикання циклу з основою, наприклад, із піперидином, в розчиннику, наприклад, в ДМФ або в ТМГ (тетраметилгуанідині). Потім виконують реакцію з такими реагентами, як, наприклад, галоїдний алкіл або галоїдний арил, одержуючи хіназоліндіон (9); згадану сполуку можна одержати також за реакцією Міцунобу (Mitsunobu) з використанням спирту.

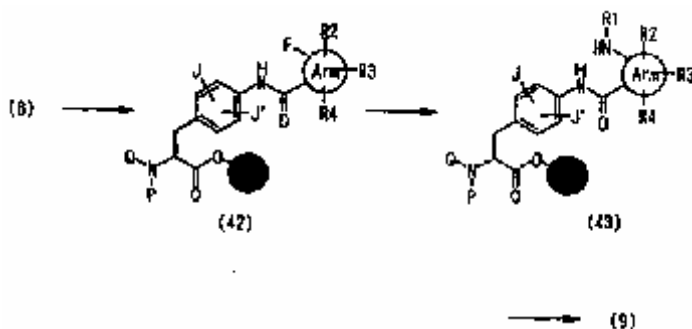


Хіназоліндіон (9), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), а обидві групи U та V є C(=O), можна одержати також способом, описаним нижче. Спочатку можна одержати амід (10) шляхом проведення реакції аміну (6) з ацилхлоридом, що має в орто-положенні нітрогрупу, у присутності 2,6-лутидину як основи в середовищі розчинника, наприклад, NMP, або його реакції з карбоною кислотою, що має в орто-положенні нітрогрупу, активованою з застосуванням агента конденсації, наприклад, DIC, і, в разі необхідності, відповідної домішки, наприклад, HOAt або HOBt, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилені. Потім одержують амін (11) шляхом відновлення аміногрупи з застосуванням, наприклад, SnCl₂ або його гідратів, і замикають цикл із застосуванням таких реагентів, як CDI (карбонілдіїмідазол), трифосген або я-нітрофенілхлорформіат, одержуючи хіназоліндіон (8).

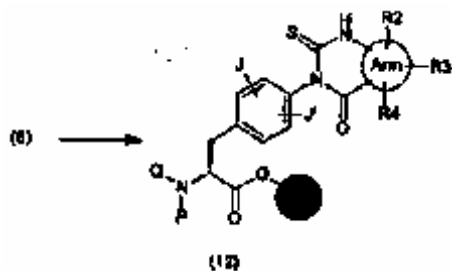
Що стосується інших способів синтезу, то хіназоліндіон (8) можна також одержати, як описано нижче. Спочатку можна одержати амід (11) шляхом реакції аміну (6) із карбоною кислотою, що має в орто-положенні аміногрупу, активованою з застосуванням агента конденсації, наприклад, DIC, і, в разі необхідності, відповідної домішки, наприклад, HOAt або HOBt, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилені. Потім циклізують амід (11) із застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат, одержуючи хіназоліндіон (8). Цей спосіб можна застосувати як один із методів синтезу в випадку, коли в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (3-1), а обидві групи U та V є C(=O), при цьому замість вищезгаданої карбонової кислоти можна використати різноманітні саліцилові кислоти, а одержаний амід (11) циклізують із застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат, після додавання основи, наприклад, етаноламіну.



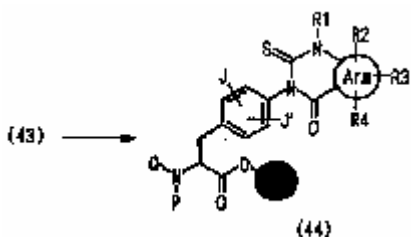
Хіназоліндіон (9), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), обидві групи U та V є C(=O), а R2, R3 або R4 є замісник, що відщеплює електрон, наприклад, нітрогрупа, можна синтезувати також способом, описаним нижче. Спочатку можна одержати амід (42) шляхом реакції аміну (6) із карбоною кислотою, що має в орто-положенні фтор, активованою з застосуванням агента конденсації, наприклад, DIC, і, в разі необхідності, відповідної домішки, наприклад, HOAt або HOBt, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилені. Потім, після одержання аміну (43) шляхом заміни фтору на аміногрупу, циклізують амін (43) із застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат, одержуючи хіназоліндіон (9).



Як приклад методів синтезу складного ефіру (12), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), група U є C(=S), а V є C(=O), згаданий складний ефір можна одержати шляхом реакції аміну (6) з ізотіоціанатом, що має в орто-положенні групу карбоксилату.

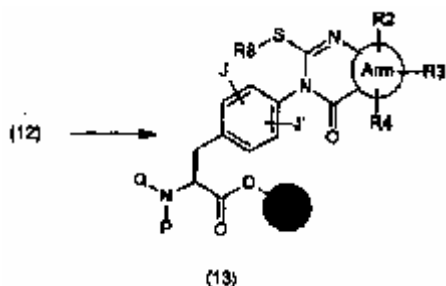


Як приклад методів синтезу складного ефіру (44), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), група U є C(=S), а V є C(=O), згаданий складний ефір можна одержати шляхом реакції аміну (43) з тіокарбоніл-діімідазолом у розчиннику, наприклад, в декагідронафталіні або толуолі.

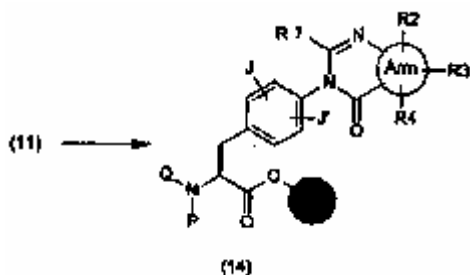


Серед складних ефірів (13), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (3) і W є C(-R7),

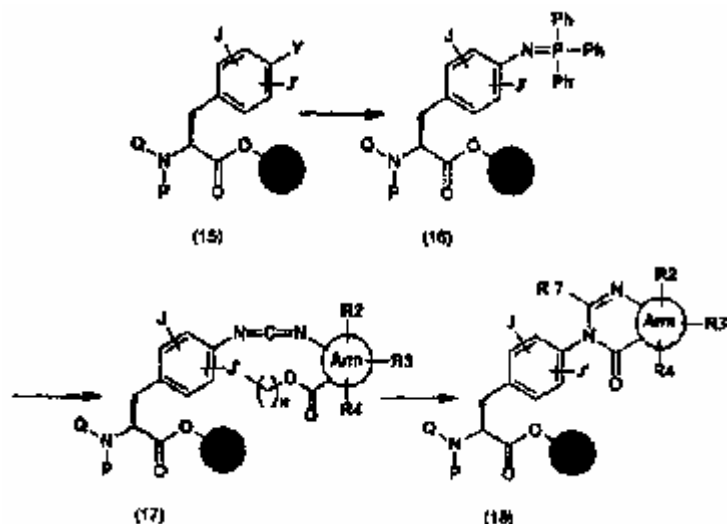
конкретні сполуки, де R7 є нижча алкілтіюгрупа, нижча алкілтіюгрупа, заміщена циклоалкілом, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкілтіюгрупа, заміщена арилом, або нижча алкілтіюгрупа, заміщена гетероарилом, можуть бути одержані шляхом реакції складного ефіру (12) із такими реагентами, як галоїдні алкіли або галоїдні арили.



Крім того, серед складних ефірів (14), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (3) і W є C(-R7), конкретні сполуки, де R7 є атом водню, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкіл, який може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арил, гетероарил, нижчий алкіл, заміщений циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижчий алкіл, заміщений арилом (арилами), нижчий алкіл, заміщений гетероарилом (гетероарилами), нижча алкоксигрупа, нижча алкоксигрупа, заміщена циклоалкілом (циклоалкілами), який може (які можуть) містити в циклі гетероатом (гетероатоми), нижча алкоксигрупа, заміщена арилом (арилами), нижча алкоксигрупа, заміщена гетероарилом (гетероарилами), циклоалкілоксигрупа, яка може містити в циклі гетероатом (гетероатоми), арилоксигрупа, гетероарилоксигрупа, нижчий гідроксіалкіл, нижчий гідроксіалкеніл, нижча гідроксіалкоксигрупа, нижчий галоїдний алкіл, нижча галоїдалкоксигрупа, нижчий галоїдалкеніл, нітрогрупа, ціаногрупа, заміщена або незаміщена аміногрупа, карбоксил, нижчий алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамойл, нижчий алканойл, ароїл, нижча алкілтіюгрупа, нижчий алкілсульфоніл або заміщений чи незаміщений сульфамойл, можуть бути одержані реакцією аміну (11) із різноманітними ортоформіатами або їхніми еквівалентами. Згаданий складний ефір можна одержати також шляхом окиснення після реакції з альдегідом або ацеталем.

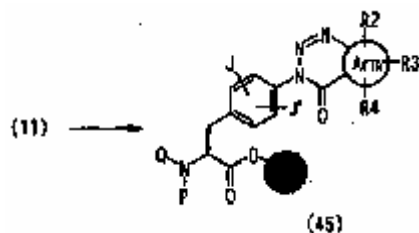


Серед складних ефірів (14), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (3) і W є C(-R7), конкретні сполуки, де R7 є заміщена аміногрупа, можна синтезувати, як описано нижче. Спочатку групу Y в складному ефірі (15), наприклад, азидогрупу або аміногрупу, можна замінити на імінофосфін (16) шляхом реакції відповідно із трифенілфосфіном або із трифенілфосфіном у присутності діізопропілазодикарбонової кислоти. Потім одержують карбодіїмід (17), де n - число від 0 до 4, по реакції Аза-Біттіра (Aza-Wittig) імінофосфіну (16) з ізоціанатом, що має в орто-положенні карбоксилатну групу. Після нуклеофільної атаки карбодіїмідної групи аміну з подальшим замиканням циклу можна одержати складний ефір (18).

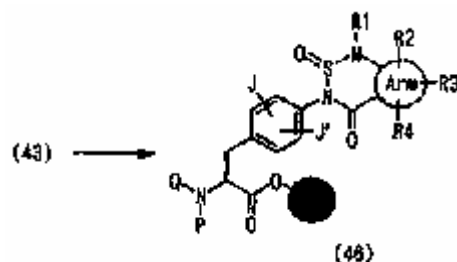


Як приклад методів синтезу складного ефіру (45), де в загальній формулі (1) А означає загальну

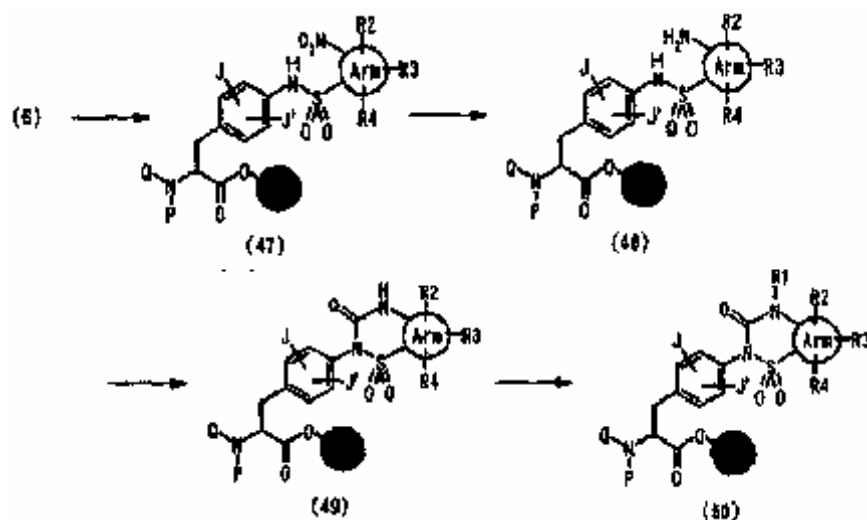
формулу (3), група W є N, а X є C(=O), згаданий складний ефір можна одержати шляхом реакції аміну (11) з нітритом натрію у розчиннику, наприклад, в оцтовій кислоті.



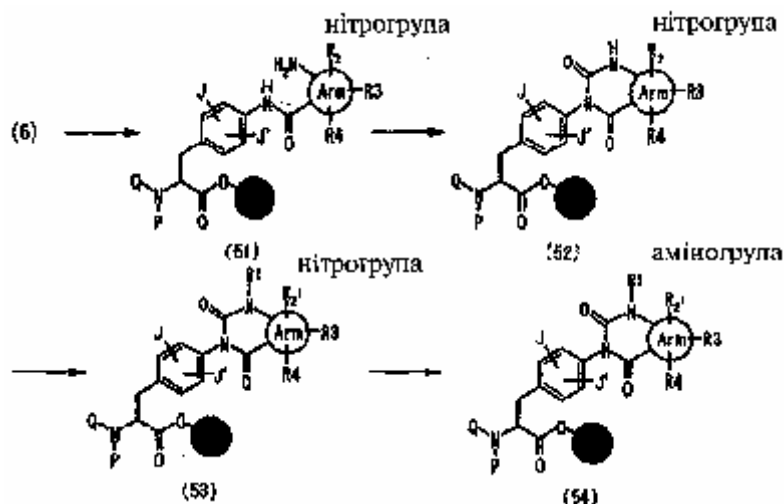
Як приклад методів синтезу складного ефіру (46), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), група U є S(=O), а V є C(=O), згаданий складний ефір можна одержати шляхом реакції аміну (43), наприклад, із тіонілхлоридом у розчиннику, наприклад, в хлористому метилени.



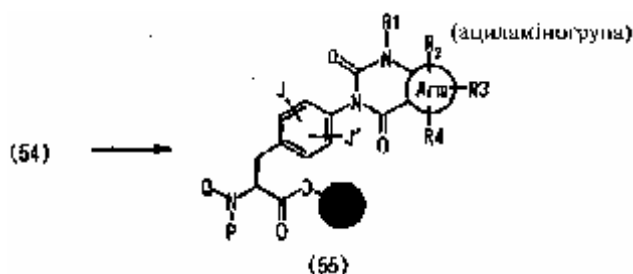
Як приклад методів синтезу складного ефіру (50), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), група U є C(=O), а V є S(=O)₂, згаданий складний ефір можна одержати, як описано нижче. Спочатку можна одержати сульфамід (47) шляхом реакції аміну (6) із сульфонілхлоридом, який має в орто-положенні нітрогрупу, в присутності основи, наприклад, 2,6-лутидину, в розчиннику, наприклад, в NMP або хлористому метилени. Потім одержують амін (48) шляхом відновлення нітрогрупи SnCl₂ або його гідратами, і замикають цикл із застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат, одержуючи сполуку (49). Потім проводять реакцію цієї сполуки з галоїдним алкілом і одержують згаданий складний ефір.



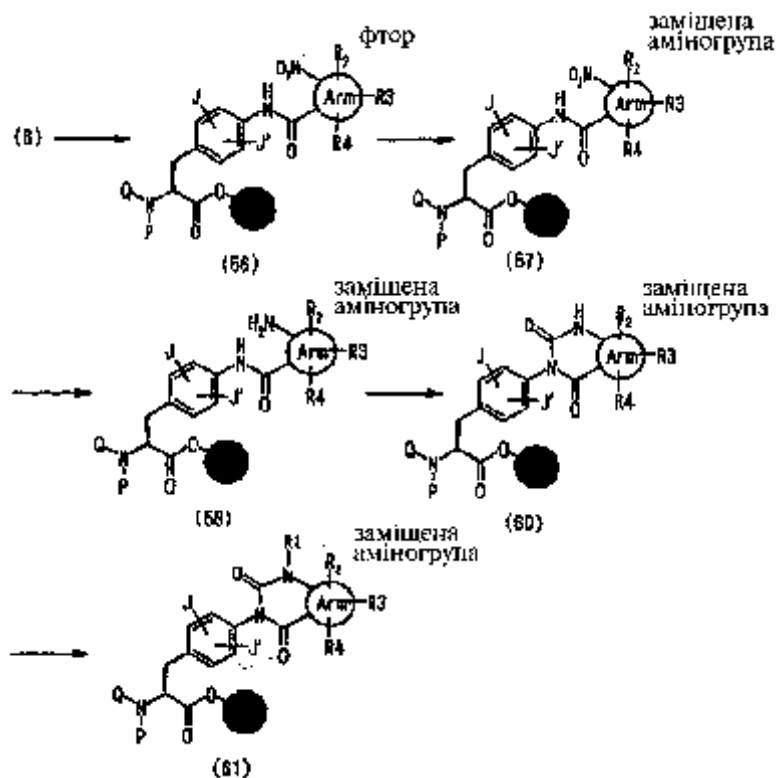
Як приклад методів синтезу складного ефіру (54), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), обидві групи U та V є C(=O), а R₂, R₃ або R₄ є аміногрупа, згаданий складний ефір можна одержати, як описано нижче. Спочатку можна одержати амід (51) шляхом реакції аміну (6) із карбоною кислотою, яка заміщена нітрогрупою і має в орто-положенні аміногрупу, активовану з застосуванням агента конденсації, наприклад, DIC, і, в разі необхідності, відповідної домішки, наприклад, HOAt або HOBt, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилени. Потім одержують сполуку (52) шляхом циклізації з застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат. Після реакції з галоїдним алкілом можна одержати амін (54) шляхом відновлення нітрогрупи SnCl₂, його гідратами тощо.



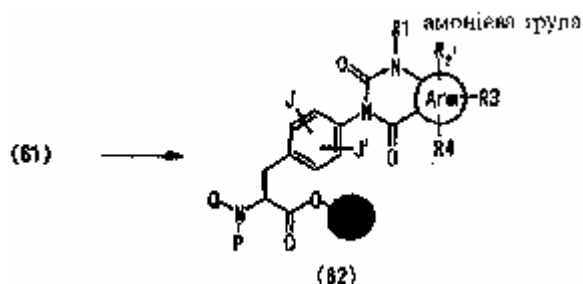
Як приклад методів синтезу складного ефіру (54), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), обидві групи U та V є C(=O), а R₂, R₃ або R₄ є ациламіногрупа, згаданий складний ефір можна одержати шляхом реакції сполуки (54) з галоїдацилом у присутності основи, наприклад, піридину, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилені.



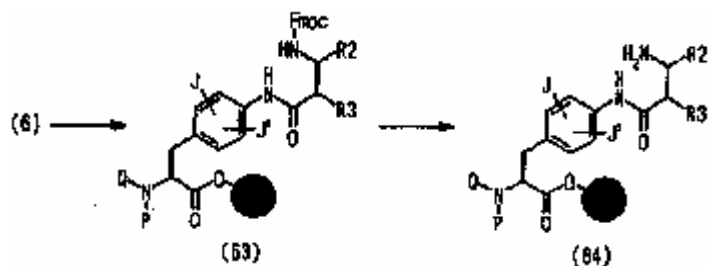
Як приклад методів синтезу складного ефіру (60), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), обидві групи U та V є C(=O), а R₂, R₃ або R₄ є заміщена аміногрупа, згаданий складний ефір можна одержати, як описано нижче. Спочатку можна одержати амід (56) шляхом реакції аміну (6) з карбоною кислотою, яка заміщена атомом фтору і має в орто-положенні нітрогрупу, активованою з застосуванням агента конденсації, наприклад, DIC, і, в разі необхідності, відповідної домішки, наприклад, HOAt або HOBt, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилені. Потім можна одержати амін (57) шляхом реакції амиду (56) із заміщеним аміном у розчиннику, наприклад, в NMP або диметилсульфоксиді (ДМСО), а потім сполуку (58) шляхом відновлення нітрогрупи SnCl₂, його гідратами тощо. Після одержання сполуки (60) шляхом циклізації (58) із застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат, можна одержати сполуку (61) шляхом виконання реакції Міцунобу з використанням спирту, діізопропілазодикарбонової кислоти тощо.

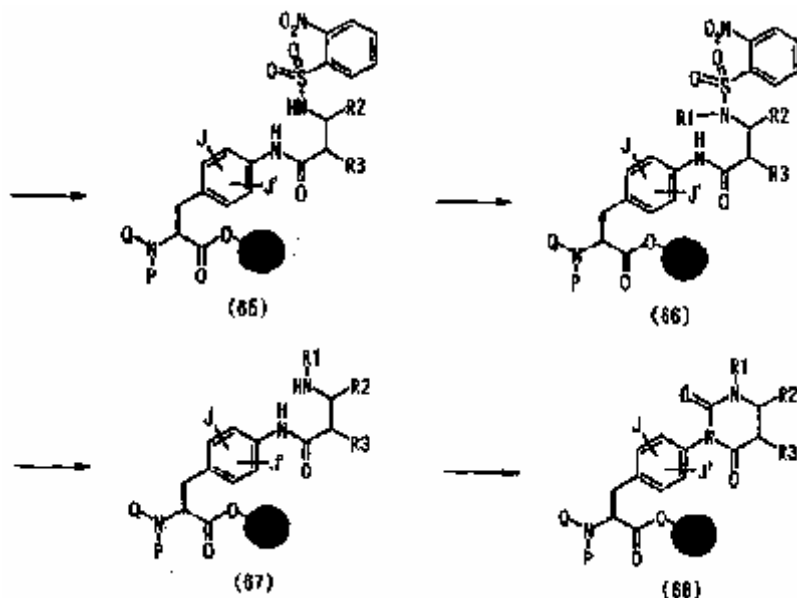


Як приклад методів синтезу складного ефіру (62), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (2), обидві групи U та V є C(=O), а R2, R3 або R4 є амонієва група, згаданий складний ефір можна одержати шляхом реакції сполуки (61) з галоїдним алкілом у присутності основи, наприклад, діізопропілетиламіну, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ або NMP.

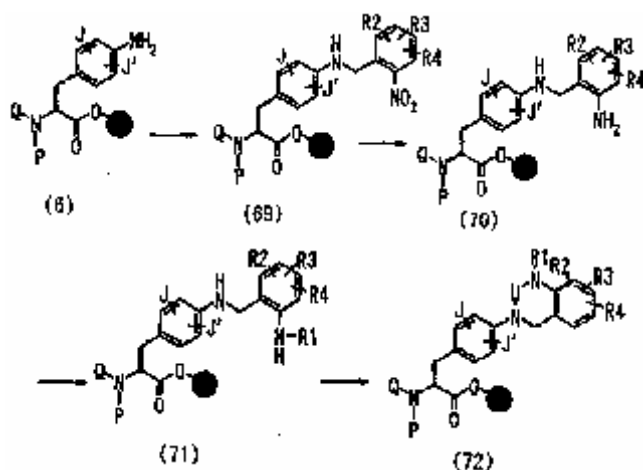


Як приклад методів синтезу складного ефіру (68), де в загальній формулі (1) А означає загальну формулу (3-2), згаданий складний ефір можна одержати, як описано нижче. Спочатку можна одержати амід (63) шляхом реакції аміну (6) із карбоною кислотою, що має в β-положенні аміногрупу, захищену групою Fmoc, активованою з застосуванням агента конденсації, наприклад, DIC, і, в разі необхідності, відповідної домішки, наприклад, HOAt або HOBt, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилени. Потім можна одержати амін (64) шляхом відщеплення групи Fmoc, з подальшим одержанням сульфаміду (65) шляхом реакції аміну (64) з сульфонілхлоридом, заміненим нітрогрупою, в присутності основи, наприклад, 2,6-лутидину, в розчиннику, наприклад, в NMP або в хлористому метилени. Потім можна одержати сполуку (66) шляхом реакції (65) з галоїдним алкілом у присутності основи, наприклад, діізопропілетиламіну, а потім амін (67) шляхом реакції (66) з меркаптоетанолом, діазабіциклоундеценом тощо. Одержану сполуку піддають циклізації з застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат, і одержують складний ефір (68).





Якщо А в похідній фенілаланіну формули (1) цього винаходу означає загальну формулу (3-3) і Ar^m є бензольний цикл, то такий складний ефір можна синтезувати, як описано нижче. Той же спосіб можна застосувати, якщо Ar^m не є бензольним циклом.



Спочатку проводять реакцію аміну (6) з галоїдзаміщеним метилбензолом, який має в орто-положенні нітрогрупу, і одержують бензиламін (69). Після відновлення цього бензиламіну хлоридом олова тощо з одержанням аміну (70) можна одержати амін (71) шляхом перетворення аміногрупи при бензольному циклі введеного бензилового фрагменту в монозаміщену групу R¹ різними способами. Нарешті, після циклізації з застосуванням таких реагентів, як CDI, трифосген або п-нітрофенілхлорформіат, можна одержати складний ефір (72).

Фрагмент D-T в загальній формулі (1) можна утворити, як описано нижче. Наприклад, коли в формулі (1) Т є C(=O), а В - гідроксил, якщо в складному ефірі (19) замісник G має структуру С, або є замісником, який можна перетворити в групу С на певній стадії процесу синтезу, або замісником, який має структуру з відповідною групою захисту, то замісник Z має структуру (2), (3), (3-1), (3-2) або є замісником, який можна перетворити в групу А на певній стадії процесу синтезу, або замісником, який має структуру з відповідною групою захисту, тоді складний ефір (19) можна перетворити в амін (20) шляхом відщеплення захисної групи у відповідних умовах, які залежать від природи групи захисту Е. Наприклад, якщо як Е застосовано групу Fmoc (9-флуоренілметоксикарбоніл), то групу захисту можна видалити дією основи, наприклад, піперидину, в розчиннику, наприклад, в ДМФ. Амін (20) можна перетворити в амід (21) шляхом конденсації з карбоною кислотою з застосуванням агента конденсації, наприклад, DIC, і, в разі необхідності, відповідної домішки, наприклад, HOAt або HOBt, в органічному розчиннику, наприклад, в ДМФ, NMP або в хлористому метилени.



Наприклад, таблетки виготовляють шляхом змішування похідної фенілаланіну, що є активним інгредієнтом за цим винаходом, із будь-якими відомими домішками, наприклад, інертними розріджувачами, наприклад, із лактозою, карбонатом кальцію та фосфатом кальцію; зв'язуючими речовинами, наприклад, з акацієвою камеддю, кукурудзяним крохмалем та желатином; наповнювачами, наприклад, з альгіновою

кислотою, кукурудзяним крохмалем та попередньо желатинизованим крохмалем; підсолоджувачами, наприклад, сахарозою, лактозою та сахариною; смаковими домішками, наприклад, м'ятою, гаультерієвою олією (*Gaultheria aderotherix*) та вишневим сиропом; змашувальними речовинами, наприклад, стеаратом магнію, тальком та карбоксиметилцелюлозою; наповнювачами для м'яких желатинових капсул та супозиторіїв, наприклад, жирами, восками, напівтвердими або рідкими поліолами, природними оліями та затвердливими оліями; і розріджувачами для розчинів, наприклад, водою, гліцерином, поліолами, сахарозою, інвертованими цукрами, глюкозою та рослинними оліями.

Антагоніст, що містить сполуку (сполуки) вищезгаданої загальної формули (1) або її сіль (їхні солі) як активний інгредієнт, є корисним як засіб для лікування або профілактики захворювань, патології яких пов'язана із процесом адгезії, залежним від α -4-інтегрину, наприклад, запальних захворювань, ревматоїдного артриту, запальних захворювань кишечника, системного червоного вовчка, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, астми, псоріазу, алергії, діабету, захворювань серцево-судинної системи, артеріосклерозу, рестенозу, проліферації пухлин, розвитку метастазів пухлин, відторгнення трансплантатів тощо.

Доза сполуки загальної формули (1) або її солі, яка застосовується для вищезгаданих цілей, варіює залежно від очікуваного терапевтичного ефекту, способу застосування, тривалості лікування, віку та маси тіла пацієнта. Така доза становить звичайно від 1мкг до 5г на день для дорослих при пероральному застосуванні і від 0,01мкг до 1г на день для дорослих при парентеральному застосуванні.

(Приклади)

Подані нижче Приклади додатково ілюструють цей винахід. Вони відображають лише варіанти здійснення винаходу, яким віддається перевага, і жодним чином не обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (23). яка має замісник за Прикладом 1. Таблиця 1

Стадія 1. Приготування смоли

Fmoc-Phe(4-NO₂)OH (2,5г), 2,6-дихлорбензоїлхлорид (0,745мл) і піридин (1,5мл) в розчині в NMP (25мл) додавали до смоли "Уонг" (0,76ммоль/г, 2,3г) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. Після видалення надлишку розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метилом і двічі NMP. Із метою пасивації на смолі гідроксильних груп, які не вступили в реакцію, смолу обробляли оцтовим ангідридом (20мл), піридином (20мл) і NMP (20мл) протягом 2год. Після видалення надлишку розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метилом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Відщеплення групи Fmoc

До смоли, одержаної на Стадії 1, додавали 20%-ний розчин піперидину в ДМФ (25мл) і проводили реакцію протягом 15хв. Після видалення розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метилом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 3. Реакція ацилювання

До 0,2г смоли, одержаної на Стадії 2, додавали 2,6-дихлорбензоїлхлорид (1,1мл), 2,6-лутидин (1,6мл) і NMP (26мл) і проводили реакцію протягом 6год. Після видалення надлишку розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метилом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 4. Відновлення нітрогрупи

До 1,5г смоли, одержаної на Стадії 3, додавали розчин SnCl₂·2H₂O (15,0г) в NMP (30мл) і етанолі (1,5мл) і проводили реакцію протягом 16год. Після видалення реакційного розчинника смолу тричі промивали ДМФ і тричі хлористим метилом.

Стадія 5. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону

Проводили реакцію 2г смоли, одержаної на Стадії 4, з метил-2-ізоціанат-бензоатом (1,92г) в розчині в NMP (32мл) протягом 16год. Після видалення реакційного розчинника смолу тричі промивали ДМФ і тричі хлористим метилом. Додавали до смоли 20%-ний розчин піперидину в ДМФ і проводили реакцію протягом 1год. Після видалення реакційного розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метилом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 6. Алкілювання

До 20мг смоли, одержаної на Стадії 5, додавали метилйодид (0,75ммоль), 18-краун-6 (30мг), NMP (1мл) і K₂CO₃ (35мг) і проводили реакцію протягом 3 діб. Після видалення реакційного розчинника смолу промивали ДМФ, водою, тричі ДМФ, тричі хлористим метилом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 7. Відщеплення від смоли

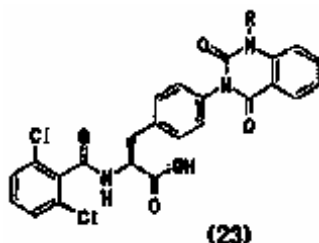
Смолу, одержану на Стадії 6, обробляли трифтороцтовою кислотою із вмістом води 5% протягом 1год. Після фільтрування фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали рідинною хроматографією під високим тиском (елюент - суміш вода/ацетонітрил). Одержано 8мг цільової сполуки.

MS (ESI MH⁺) - мас-спектр (іонізація електронним ударом): 512.

Елементний аналіз: C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₅.

Приклади 2-7

Сполуки, подані нижче, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 1, за тим винятком, що для алкілювання на Стадії 6 Прикладу 1 були застосовані відповідні реагенти. В Таблиці 1 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (23); в Прикладі 2 застосовано ту ж методику, що в Прикладі 1, за тим винятком, що Стадію 6 Прикладу 1 не виконували.



Таблиця 1

Приклад	R	Мас-спектр, знайдено (МН+)
1	Me-	512
2	H-	498
3	Et-	526
4	2,6-дифторбензил	624
5	4-(1-піролідино)бензолкарбонілметил	685
6	NCCCH ₂ -	537
7	HOС(=O)CH ₂ -	556

Приклад 8. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (24), яка має замісник за Прикладом 8, Таблиця 2

Стадія 1. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону та відщеплення групи Fmoc

Нітрогрупу смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 1, відновлювали згідно зі Стадією 4 Прикладу 1 і утворювали цикл хіназолін-2,4-діону та відщепляли групу Fmoc згідно зі Стадією 5 Прикладу 1.

Стадія 2. Ацилювання, алкілювання та відщеплення від смоли

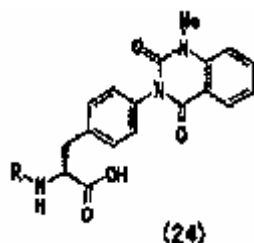
Ацилювання виконували з використанням смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 8 (25мг), 2,6-диметилбензойної кислоти (0,4ммоль), DIC (0,4ммоль), HOAt (0,4ммоль) та NMP (2мл). Потім виконували алкілювання згідно зі Стадією 6 Прикладу 1 і відщеплення від смоли та очищення, як описано в Стадії 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку (9мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 472.

Елементний аналіз: C₂₇H₂₅N₃O₅.

Приклади 9-13

Сполуки, подані нижче, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 8, за тим винятком, що на Стадії 2 Прикладу 8 були застосовані відповідні карбонові кислоти. В Таблиці 2 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (24). Крім того, у Прикладі 13 були використані подвійні кількості DIC та HOAt у порівнянні зі Стадією 2 Прикладу 8 для одержання цільової сполуки (7мг).



Таблиця 2

Приклад	R	Мас-спектр, знайдено (МН+)
8	2,6-диметилбензоїл	472
9	2,6-диметоксибензоїл	504
10	2-етоксибензоїл	488
11	3,4-диметоксицинаміл	530
12	циклогексилкарбоніл	450
13	транс-4-карбоксициклогексанкарбоніл	494

Приклад 14. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (25), яка має замісник за Прикладом 14, Таблиця 3.

Стадія 1. Утворення циклу хіназолін-2-тіоксо-4-ону

Проводили реакцію смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (2,00г), із розчином метил-2-ізотіоціанат-бензоату (1,40г) в NMP (25мл) протягом 16год. Після видалення реакційного розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Відщеплення від смоли

Смолу, одержану на Стадії 1 (25мг), обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку (10мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 513.

Елементний аналіз: C₂₄H₁₇Cl₂N₃O₄S.

Приклад 15. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (25), яка має замісник за Прикладом 15, Таблиця 3

Стадія 1. Ацилювання

Ацилювання виконували з використанням смоли, одержаної на Стадії 2 Прикладу 1 (25мг), 2,6-

диметилбензойної кислоти (0,4ммоль), DIC (0,4ммоль), HOAt (0,4ммоль) та NMP (2мл).

Стадія 2. Утворення циклу хіназолін-2-тіоксо-4-ону

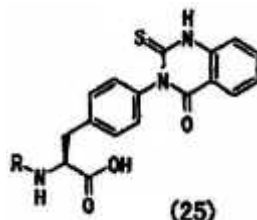
Проводили реакцію смоли, одержаної на Стадії 1 (2,00г), із розчином метил-2-ізотіоціанат-бензоату (1,40г) в NMP (25мл) протягом 16год. Після видалення реакційного розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 3. Відщеплення від смоли

Смолу, одержану на Стадії 1 (25мг), обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку (8мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 474.

Елементний аналіз: C₂₆H₂₃N₃O₄S.



Таблиця 3

Приклад	R	Мас-спектр, знайдено (МН ⁺)
14	2,6-дихлорбензоїл	513
15	2,6-диметилбензоїл	474

Приклад 16. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (26). яка має замісники згідно із Прикладом 16. Таблиця 4.

Стадія 1. Алкілювання

До смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 14 (25мг), додавали алілбромід (0,5ммоль), діізопропілетиламін (1,0ммоль) та NMP (2мл) і проводили реакцію протягом 16год. Після видалення реакційного розчинника смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Відщеплення від смоли

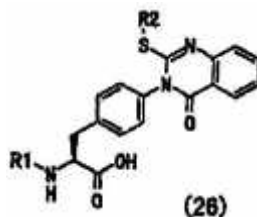
Смолу, одержану на Стадії 1, обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку (6мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 554.

Елементний аналіз: C₂₇H₂₁Cl₂N₃O₄S.

Приклади 17-30

Сполуки, представлені в Таблиці 4, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 16, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 16 було застосовано смолу, одержану на Стадії 1 Прикладу 14 або на Стадії 2 Прикладу 15 і відповідні галоїдні сполуки. В Таблиці 4 R1 та R2 означають замісники у поданій нижче загальній формулі (26).



Таблиця 4

Приклад	R1	R2	Мас-спектр, знайдено (МН ⁺)
16	2,6-дихлорбензоїл	аліл	554
17	2,6-дихлорбензоїл	етил	542
18	2,6-дихлорбензоїл	метил	528
19	2,6-дихлорбензоїл	ізоаміл	584
20	2,6-дихлорбензоїл	2,6-дифторбензил	640
21	2,6-дихлорбензоїл	2-метилбензил	618
22	2,6-дихлорбензоїл	1-фенілетил	618
23	2,6-дихлорбензоїл	4-метоксифенацил	662
24	2,6-диметилбензоїл	метил	488
25	2,6-диметилбензоїл	етил	502
26	2,6-диметилбензоїл	аліл	514
27	2,6-диметилбензоїл	ізоаміл	544
28	2,6-диметилбензоїл	2,6-дифторбензил	600
29	2,6-диметилбензоїл	2-метилбензил	578
30	2,6-диметилбензоїл	1-фенілетил	578

Дані ЯМР для сполуки за Прикладом 18: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ =2,53 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=5,3Гц), 5,20 (1H, t,

J=5,3Гц), 7,21-7,35 (6H, m), 7,41 (1H, t, J=7,5Гц), 7,50 (2H, d, J=8,7Гц), 7,65 (1H, d, J=8,4Гц), 7,76 (1H, t, J=6,9Гц), 8,19 (1H, d, J=7,5Гц).

Приклад 31. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (27), яка має замісники за Прикладом 31. Таблиця 5

Стадія 1. Ацилювання

До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (1,00г), додавали 2-нітробензоїлхлорид (4ммоль), 2,6-лутидин (8ммоль) і NMP і перемішували протягом 16год. Потім смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Відновлення нітрогрупи

Смолу, одержану на Стадії 1 (25мг), обробляли згідно зі Стадією 4 Прикладу 1, і одержували цільову смолу.

Стадія 3. Циклізація складним ортоєфіром і відщеплення від смоли

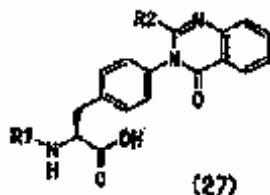
До смоли, одержаної на Стадії 2 (25мг), додавали триметилортоацетат (1мл), AcOH (50мкл) та NMP (1мл) і перемішували при 50°C протягом 16год. Після промивання тричі ДМФ, тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку (8мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 496.

Елементний аналіз: C₂₅H₁₉Cl₂N₃O.

Приклади 32-44

Сполуки, представлені в Таблиці 5, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 31, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 31 було застосовано смолу, одержану на Стадії 4 Прикладу 1 або на Стадії 1 Прикладу 15, а на Стадії 3 Прикладу 31 - відповідні складні ортоєфіри. В Таблиці 5 R1 та R2 означають замісники у поданій нижче загальній формулі (27).



Таблиця 5

Приклад	R1	R2	Мас-спектр, знайдено (МН+)
31	2,6-дихлорбензоїл	метил	496
32	2,6-дихлорбензоїл	етил	510
33	2,6-дихлорбензоїл	н-пропіл	524
34	2,6-дихлорбензоїл	н-бутил	538
35	2,6-дихлорбензоїл	феніл	558
36	2,6-дихлорбензоїл	метокси	521
37	2,6-дихлорбензоїл	етокси	526
38	2,6-дихлорбензоїл	хлорметил	530
39	2,6-диметилбензоїл	метил	456
40	2,6-диметилбензоїл	н-пропіл	484
41	2,6-диметилбензоїл	н-бутил	498
42	2,6-диметилбензоїл	феніл	518
43	2,6-диметилбензоїл	етокси	486
44	2,6-диметилбензоїл	хлорметил	490

Дані ЯМР для сполуки за Прикладом 32: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J=7,4Гц), 2,47 (2H, q, J=7,4Гц), 3,32-3,42 (2H, m), 5,19 (1H, t, J=5,4Гц), 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=7,8Гц).

Приклад 45. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (28), яка має замісники за Прикладом 45. Таблиця 6

Стадія 1. Ацилювання

До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (200мг), додавали 3-хлор-2-нітробензойну кислоту (210мг, 1,04ммоль), HOAt (141мг, 1,04ммоль), DIC (161мкл, 1,04ммоль) та NMP (2мл) і перемішували протягом 64год. Потім смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Відновлення нітрогрупи

Смолу, одержану на Стадії 1, обробляли згідно зі Стадією 4 Прикладу 1.

Стадія 3. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону

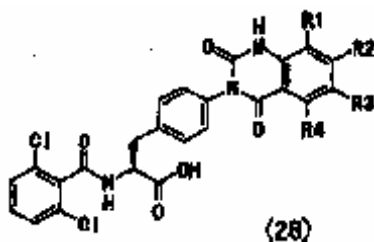
До смоли, одержаної на Стадії 2, додавали карбонілдіімідазол (844мг, 5,21ммоль) та NMP (2мл) і перемішували при 80°C протягом 16год. Після промивання тричі ДМФ, тричі хлористим метиленом, і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 532.

Елементний аналіз: C₂₄H₁₆Cl₃N₃O₅.

Приклади 46-54

Сполуки, представлені в Таблиці 6, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 45, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 45 було застосовано відповідні заміщені 2-нітробензойні кислоти. R1, R2, R3 та R4 в Таблиці 6 означають замісники у поданій нижче загальній формулі (28).



Таблиця 6

Приклад	R1	R2	R3	R4	Мас-спектр знайдено (МН+)
45	хлор	H-	H-	H-	532
46	метокси	H-	H-	H-	528
47	H-	H-	хлор	H-	532
48	H-	H-	метокси	H-	528
49	H-	трифтор-метил	H-	H-	566
50	метил	H-	H-	H-	512
51	H-	метокси	метокси	H-	558
52	H-	H-	фтор	H-	516
53	H-	H-	H-	метил	512
54	H-	H-	H-	хлор	532

Приклад 57. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (29), яка має замісник за Прикладом 57. Таблиця 7

Стадія 1. Ацилювання

До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (1г), додавали 2-фтор-5-нітробензойну кислоту (1,63г, 8,81ммоль), HOAt (1,2г, 8,81ммоль), DIC (675мл, 4,36ммоль) та NMP (25мл) і перемішували протягом 14год. Потім смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Заміна фтору на аміногрупу

До смоли, одержаної на Стадії 1 (200мг), додавали ізопропіламін (400мл) і NMP (2мл) і перемішували протягом 21год. Потім смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 3. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону

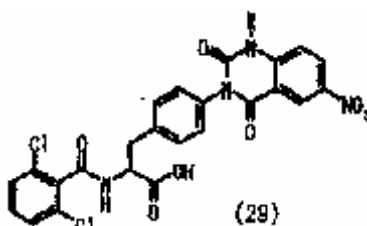
До смоли, одержаної на Стадії 2, додавали карбонілдіімідазол (200мг) та транс-декагідронафталін (2мл) і перемішували при 95°C протягом 15год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом, і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 585.

Елементний аналіз: $C_{27}H_{22}Cl_2N_4O_7$.

Приклади 58-65

Сполуки, представлені в Таблиці 7, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 57, за тим винятком, що на Стадії 2 Прикладу 57 було застосовано відповідні аміни. В Таблиці 7 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (29).



Таблиця 7

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (МН+)
57	ізопропіл	585
58	втор-бутил	599
59	циклобутан	597
60	циклопентил	611
61	ізобутил	599
62	циклогексилметил	639
63	метил	557
64	циклопропіл	583
65	бензил	633

Приклад 66. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (30), яка має замісники за Прикладом 66. Таблиця 8

Стадія 1. Заміна фтору на аміногрупу

До смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 57 (150мг), додавали 2,0М розчин метиламіну в ТГФ (3мл) і

NMP (2мл) і перемішували протягом 14год. Потім смолу тричі промивали ДМФ, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Утворення циклу хіназолін-2-тіоксо-4-ону

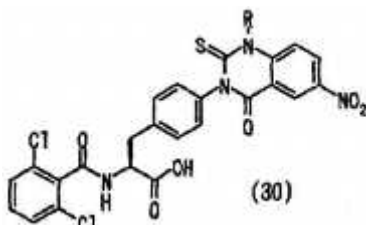
До смоли, одержаної на Стадії 1, додавали тіокарбонілдіімідазол (200мг) та транс-декагідронафталін (2мл) і перемішували при 95°C протягом 15год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 573.

Елементний аналіз: $C_{25}H_{18}Cl_2N_4O_6S$.

Приклади 67-69

Сполуки, представлені в Таблиці 8, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 66, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 66 було застосовано відповідні аміни. В Таблиці 8 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (30).



Таблиця 8

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
66	метил	573
67	етил	587
68	циклопропіл	599
69	бензил	649

Приклад 70. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (31), яка має замісники за Прикладом 70. Таблиця 9

Стадія 1. Ацилювання

До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (500мг), додавали 2-аміно-3,6-дихлорбензойну кислоту (845мг, 4,10ммоль), HOAt (558мг, 4,10ммоль), DIC (317мкл, 2,05ммоль) та NMP (11,5мл) і перемішували протягом 24год. Потім смолу тричі промивали ДМФ, тричі метанолом, тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском.

Стадія 2. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону

До смоли, одержаної на Стадії 1 (200мг), додавали карбонілдіімідазол (200мг) та транс-декагідронафталін (2мл) і перемішували при 95°C протягом 15год. Після цього смолу промивали тричі ДМФ, тричі метанолом, і тричі хлористим метиленом, і висушували під зниженим тиском.

Стадія 3. Алкілювання

Смола, одержану на Стадії 2, алкілювали згідно зі Стадією 6 Прикладу 1.

Стадія 4. Відщеплення від смоли

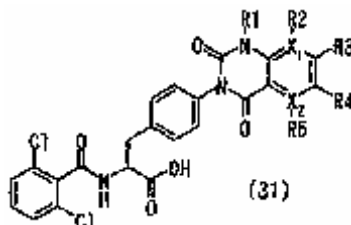
Цільову сполуку одержано шляхом оброблення згідно зі Стадією 7 Прикладу 1.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 580.

Елементний аналіз: $C_{25}H_{17}Cl_4N_3O_5$.

Приклади 71-80

Сполуки за Прикладами 71-75 були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 70, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 70 було застосовано відповідні похідні бензойної кислоти. У Прикладах 76-80 була застосована та ж методика, що в Прикладі 70, за тим винятком, що алкілювання за Стадією 3 Прикладу 70 не виконували. В Таблиці 9 R означають замісники в поданій нижче загальній формулі (31).



Таблиця 9

Приклад	R1	R2	R3	R4	R5	X1	X2	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
70	метил	хлор	H	H	хлор	C	C	580
71	метил	хлор	H	хлор	H	C	C	580
72	метил	H	фтор	H	H	C	C	530
73	метил	H	H	бром	H	C	C	591
74	метил	-	H	H	H	N	C	513
75	метил	-	H	H	-	N	N	514
76	H	хлор	H	H	хлор	C	C	566

77	H	хлор	H	хлор	H	C	C	566
78	H	H	фтор	H	H	C	C	516
79	H	-	H	H	H	N	C	499
80	H	-	H	H	-	N	N	500

Приклад 81. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (32), яка має замісники за Прикладом 81, Таблиця 10

Стадія 1. Ацилювання

Смолу, одержану на Стадії 4 Прикладу 1, ацилювали згідно зі Стадією 1 Прикладу 70.

Стадія 2. Утворення триазенового циклу

До смоли, одержаної на Стадії 1 (90мг), додавали нітрит натрію (150мг) та оцтову кислоту (4,5мл) і перемішували протягом 24год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метилом і висушування під зниженим тиском цільову сполуку було одержано шляхом оброблення згідно зі Стадією 7 Прикладу 1.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 551.

Елементний аналіз: $C_{23}H_{14}Cl_4N_4O_4$.

Приклади 82 та 83

Сполуки за Прикладами 82 та 83, представлені в Таблиці 10, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 81, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 81 було застосовано відповідні 2-амінобензойної кислоти. В Таблиці 10 R1, R2, R3 та R4 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (32).

Приклад 84. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (32), яка має замісники за Прикладом 84. Таблиця 10

Стадія 1. Ацилювання та відновлення нітрогрупи

Ацилювання виконували з використанням смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (1г), 5-метокси-2-нітробензойної кислоти (1,62г, 8,21ммоль), DIC (635мкл, 4,11ммоль), HOAt (1,12г, 8,21ммоль) та NMP (23мл). Потім відновлювали нітрогрупу згідно зі Стадією 2 Прикладу 31.

Стадія 2. Утворення триазенового циклу, відщеплення від смоли

Смолу, одержану на Стадії 1, обробляли згідно зі Стадією 2 Прикладу 81, а потім обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 513.

Елементний аналіз: $C_{24}H_{18}Cl_2N_4O_5$.

Приклади 85-89

Сполуки за Прикладами 85-89, представлені в Таблиці 10, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 84, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 70 було застосовано відповідні 2-нітробензойної кислоти. В Таблиці 10 R1, R2, R3 та R4 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (32).

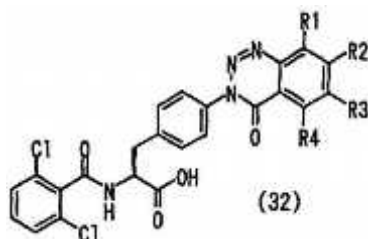
Приклад 90. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (32), яка має замісники за Прикладом 90, Таблиця 10

Стадія 1. Утворення триазенового циклу, відщеплення від смоли

Смолу, одержану на Стадії 2 Прикладу 31, обробляли згідно зі Стадією 2 Прикладу 81, а потім обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 483.

Елементний аналіз: $C_{23}H_{16}Cl_2N_4O_4$.



Таблиця 10

Приклад	R1	R2	R3	R4	Мас-спектр знайдено (МН+)
81	хлор	H-	H-	хлор	551
82	хлор	H-	хлор	H-	551
83	H-	фтор	H-	H-	501
84	H-	H-	метокси	H-	513
85	H-	H-	фтор	H-	501
86	метил	H-	H-	H-	497
87	H-	H-	хлор	H-	517
88	хлор	H-	H-	H-	517
89	H-	H-	H-	метил	497
90	H-	H-	H-	H-	483

Приклад 91. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (33), яка має замісники за Прикладом 91, Таблиця 11

Стадія 1. Ацилювання та відновлення нітрогрупи

Ацилювання та відновлення нітрогрупи виконували згідно зі Стадією 1 Прикладу 84 з використанням смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1.

Стадія 2. Циклізація складним ортоєфіром і відщеплення від смоли

До смоли, одержаної на Стадії 1 (150мг), додавали тетраетоксиметан (800мкл), оцтову кислоту (200мкл) та NMP (2мл) і перемішували при 55°C протягом 15год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском цільову сполуку було одержано шляхом оброблення згідно зі Стадією 7 Прикладу 1.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 556.

Елементний аналіз: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_6$.

Приклади 92-94

Сполуки за Прикладами 92-94, представлені в Таблиці 11, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 91, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 91 було застосовано відповідні 2-нітробензойні кислоти. В Таблиці 11 R1, R2, R3 та R4 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (33).

Приклад 95. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (33), яка має замісники за Прикладом 95. Таблиця 11

Стадія 1. Ацилювання

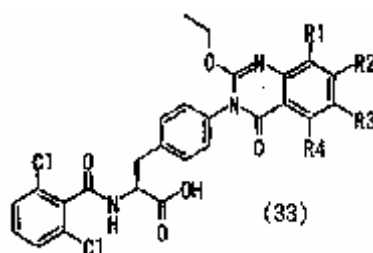
До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (500мг), додавали 2-аміно-4-фторбензойну кислоту (636мг, 4,10ммоль), HOAt (558мг, 4,10ммоль), DIC (317мкл, 2,05ммоль), та NMP (11,5мл) і перемішували протягом 24год. Потім смолу промивали тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушували під зниженим тиском.

Стадія 2. Циклізація складним ортоєфіром і відщеплення від смоли

Смолу, одержану на Стадії 1, піддавали циклізації згідно зі Стадією 2 Прикладу 91, після чого одержували цільову сполуку шляхом обробки згідно зі Стадією 7 Прикладу 1.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 544.

Елементний аналіз: $C_{26}H_{20}Cl_2FN_3O_5$.



Таблиця 11

Приклад	R1	R2	R3	R4	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
91	H-	H-	метокси	H-	556
92	H-	H-	фтор	H-	544
93	H-	H-	хлор	H-	560
94	H-	H-	H-	метил	540
95	H-	фтор	H-	H-	544

Приклад 96. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (34), яка має замісник за Прикладом 96. Таблиця 12

Стадія 1. Ацилювання та відновлення нітрогрупи

Ацилювання виконували шляхом проведення реакції смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (1г), із 6-метил-2-нітробензойною кислотою (1,49г, 8,21ммоль), DIC (635мкл, 4,11ммоль), HOAt (1,12г, 8,21ммоль) та NMP (23мл) протягом 18год. Потім відновлювали нітрогрупу згідно зі Стадією 2 Прикладу 31.

Стадія 2. Циклізація

До смоли, одержаної на Стадії 1 (200мг), додавали карбонілдіімідазол (400мг) та NMP (2мл) і перемішували при 95°C протягом 15год. Після цього смолу промивали тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушували під зниженим тиском.

Стадія 3. Алкілювання

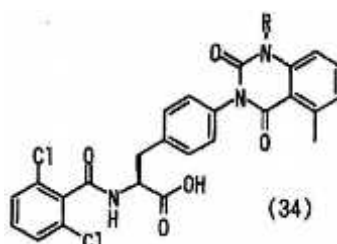
До смоли, одержаної на Стадії 2 (200мг), додавали етильйодид (200мкл) і тетраметилгуанідин (200мкл) і перемішували протягом 24год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 540.

Елементний аналіз: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_5$.

Приклад 97

Сполука за Прикладом 97, представлена в Таблиці 12, була синтезована за методикою, описаною в Прикладі 96, за тим винятком, що на Стадії 3 Прикладу 96 була застосована відповідна галоїдна сполука. В Таблиці 12 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (34).



Приклад	R	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
96	етил	540
97	бензил	602

Приклад 98. Синтез сполуки поданої нижче загальної Формули (35), яка має замісники за Прикладом 98. Таблиця 13

Стадія 1. Сульфамідування, відновлення нітрогрупи

До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (400мг), додавали 2-нітробензолсульфонілхлорид (450мг), 2,6-лутидин (450мкл) і хлористий метилен (10мл) і перемішували протягом 14год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом, тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском відновлювали нітрогрупу згідно зі Стадією 2 Прикладу 31.

Стадія 2. Циклізація

До смоли, одержаної на Стадії 1 (200мг), додавали карбонілдіімідазол (400мг) та NMP (2мл) і перемішували при 95°C протягом 15год. Після цього смолу промивали тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом, і висушували під зниженим тиском.

Стадія 3. Алкілювання, відщеплення від смоли

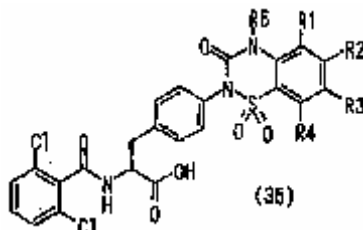
До смоли, одержаної на Стадії 2 (200мг), додавали метилйодид (400мкл), діізопропілетиламін (400мкл) і NMP (2мл) і перемішували протягом 17год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 548.

Елементний аналіз: C₂₄H₁₉Cl₂N₃O₆S.

Приклади 99-103

Сполуки, представлені в Таблиці 13, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 98, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 98 було застосовано відповідні сульфонілхлориди. В Таблиці 13 R1, R2, R3, R4 та R5 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (35). В Прикладах 101-103 була застосована та ж методика, що в Прикладі 98, за тим винятком, що алкілювання за Стадією 3 Прикладу 98 не виконували.



Таблиця 13

Приклад	R1	R2	R3	R4	R5	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
98	H-	H-	H-	H-	метил	548
99	H-	метокси	H-	H-	метил	578
100	H-	трифтор-метил	H-	H-	метил	616
101	H-	H-	H-	H-	H-	534
102	H-	метокси	H-	H-	H-	564
103	H-	трифтор-метил	H-	H-	H-	602

Приклад 104. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (36), яка має замісник за Прикладом 104. Таблиця 14

Стадія 1. Ацилювання, утворення циклу хіназолін-2,4-діону, алкілювання та відновлення нітрогрупи

Ацилювання виконували з використанням смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (500мг), 2-аміно-5-нітробензойної кислоти (746мг, 4,10ммоль), DIC (317мкл, 2,05ммоль), HOAt (558мг, 4,10ммоль) та NMP (11,5мл). Потім утворювали цикл хіназолін-2,4-діону згідно зі Стадією 2 Прикладу 96 і проводили алкілювання згідно зі Стадією 6 Прикладу 1. Потім відновлювали нітрогрупу, як описано для Стадії 4 Прикладу 1.

Стадія 2. Ацилювання

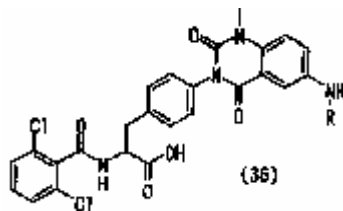
До смоли, одержаної на Стадії 1, додавали оцтовий ангідрид (600мкл), піридин (600мкл) та NMP (3мл) і перемішували протягом 19год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 569.

Елементний аналіз: C₂₇H₂₂Cl₂N₄O₆.

Приклади 105-107

Сполуки, представлені в Таблиці 14, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 104, за тим винятком, що на Стадії 2 Прикладу 104 було застосовано відповідні хлорангідриди кислот. В Таблиці 14 R означає замісник в поданій нижче загальній формулі (36). В Прикладі 107 була застосована та ж методика, що в Прикладі 104, за тим винятком, що ацилювання за Стадією 2 Прикладу 104 не виконували.



Таблиця 14

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
104	ацетил	569
105	метоксіяцетил	599
106	півалоїл	611
107	H	527

Приклад 108. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (37), яка має замісник за Прикладом 108. Таблиця 15

Стадія 1. Ацилювання

Смола, одержану на Стадії 4 Прикладу 1 (1г), ацилювали з використанням 5-фтор-2-нітробензойної кислоти (1,63г, 8,81ммоль), DIC (675мкл, 4,36ммоль), HOAt (1,2г, 8,81ммоль) та NMP (25мл).

Стадія 2. Заміна фтору на аміногрупу, відновлення нітрогрупи

До смоли, одержаної на Стадії 1 (200мг), додавали 2,0М розчин диметиламіну в ТГФ (3мл) та NMP (2мл) і перемішували протягом 14год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ і тричі хлористим метилом і висушування під зниженим тиском відновлювали нітрогрупу згідно зі Стадією 2 Прикладу 31.

Стадія 3. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону

Смола, одержану на Стадії 2, обробляли згідно зі Стадією 2 Прикладу 96 для утворення циклу хіназолін-2,4-діону.

Стадія 4. Алкілювання

До смоли, одержаної на Стадії 3, додавали трифенілфосфін (520мг), метанол (80мкл), 40%-ний розчин діізопропілазодикарбонової кислоти в толуолі (1мл) і хлористий метилен (2мл) і перемішували протягом 7год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метилом і висушування під зниженим тиском смола обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 555.

Елементний аналіз: C₂₇H₂₄Cl₂N₄O₅.

Приклади 109-111

Сполуки за Прикладами 109-111, представлені в Таблиці 15, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 108, за тим винятком, що на Стадії 2 Прикладу 108 було застосовано відповідні аміни. В Таблиці 15 R означає замісник в поданій нижче загальній формулі (37).

Приклад 112. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (37), яка має замісник за Прикладом 112. Таблиця 15

Стадія 1. Заміна фтору на аміногрупу, відновлення нітрогрупи

До смоли (200мг), одержаної на Стадії 1 Прикладу 108, додавали 2,0М розчин диметиламіну в ТГФ (3мл) та NMP (2мл) і перемішували протягом 14год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ і тричі хлористим метилом і висушування під зниженим тиском відновлювали нітрогрупу згідно зі Стадією 2 Прикладу 31.

Стадія 3. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону

Смола, одержану на Стадії 2, обробляли згідно зі Стадією 2 Прикладу 96 для утворення циклу хіназолін-2,4-діону.

Стадія 4. Алкілювання

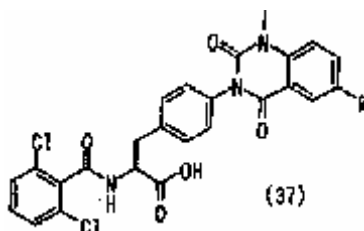
До смоли, одержаної на Стадії 3 (200мг), додавали метилйодид (400мкл), діізопропілетиламін (400мкл) та NMP (2мл) і перемішували протягом 17год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метилом і висушування під зниженим тиском смола обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 569.

Елементний аналіз: C₂₈H₂₇Cl₂N₄O₅.

Приклад 113

Сполука за Прикладом 113, представлена в Таблиці 15, була синтезована за методикою, описаною в Прикладі 112, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 112 було застосовано відповідний амін. В Таблиці 15 R означає замісник в поданій нижче загальній формулі (37).



Таблиця 15

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
108	диметиламіно	555
109	етилметиламіно	569
110	піролідил	581
111	діетиламіно	583
112	формула Х1	569
113	формула Х2	595

Формули Х1 та Х2 представлені нижче.

Дані ЯМР для сполуки за Прикладом 108: ¹Н-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 2,94 (3H, m), 3,02 (1H, dd, J=10,2, 14,1Гц), 3,22 (1H, m, J=4,4, 14,1Гц), 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), ¹³С-ЯМР (100МГц, 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.



Формула Х1



Формула Х2

Приклад 114. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (38), яка має замісники за Прикладом 114. Таблиця 16

Стадія 1. Алкілювання

До смоли, одержаної на Стадії 5 Прикладу 1 (150мг), додавали 2,6-дихлорбензиловий спирт (531мг), трифенілфосфін (786мг), хлористий метилен (3мл) і 40%-ний розчин діізопропілазодикарбонової кислоти в толуолі (1,5мл) і перемішували протягом 14год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 656.

Елементний аналіз: C₃₁H₂₁Cl₄N₃O₅.

Приклади 115-123

Сполуки за Прикладами 115-123, представлені в Таблиці 16, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 114, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 114 було застосовано відповідні спирти. В Таблиці 16 R1, R2, R3, R4, R5 та n означають замісники в поданій нижче загальній формулі (38).

Приклад 124. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (38), яка має замісники за Прикладом 124, Таблиця 16

Стадія 1. Ацилювання

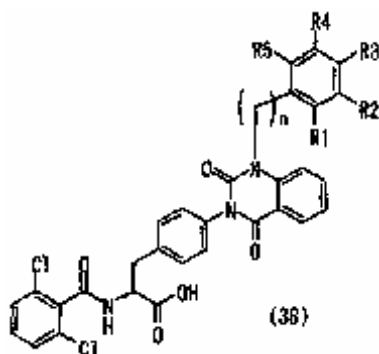
Смолу, одержану на Стадії 4 Прикладу 1 (150мг), ацилювали з використанням N-фенілантранілової кислоти (437мг, 2,05ммоль), HOAt (279мг, 2,05ммоль), DIC (106мкл, 1,03ммоль) та NMP (6мл).

Стадія 2. Утворення циклу хіназолін-2,4-діону

Смолу, одержану на Стадії 1, обробляли згідно зі Стадією 2 Прикладу 96. Після утворення циклу хіназолін-2,4-діону смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 574.

Елементний аналіз: C₃₀H₂₁Cl₂N₃O₅.



Таблиця 16

Приклад	R1	R2	R3	R4	R5	n	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
114	хлор	H	H	H	хлор	1	656
115	H	хлор	хлор	H	H	1	656
116	хлор	H	хлор	H	H	1	656
117	H	H	хлор	H	H	1	622
118	H	H	метил	H	H	1	602
119	хлор	H	H	H	H	1	622
120	метил	H	H	H	H	1	602
121	хлор	H	H	H	фтор	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

Приклад 125. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (39), яка має замісник за Прикладом 125, Таблиця 17

Стадія 1. Синтез імінофосфіну

До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (1 г), додавали трифенілфосфін (7,86г), 40%-ний розчин діізопропілазодикарбонової кислоти в толуолі (30мл) і толуол (30мл) і перемішували протягом 16год. Після цього смолу промивали 10 разів хлористим метиленом і висушували під зниженим тиском.

Стадія 2. Синтез карбодііміду, нуклеофільне приєднання аміну і замикання циклу

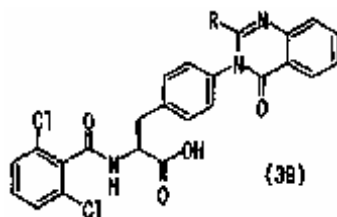
До смоли, одержаної на Стадії 1 (100мг), додавали метил-2-ізоціанатбензоат (200мг) і хлористий метилен (1мл), перемішували протягом 1год і промивали тричі ДМФ і тричі хлористим метиленом. До одержаної смоли додавали циклобутиламін (600мкл) і NMP (3мл) і перемішували протягом 13год. Після промивання ДМФ, метанолом і хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 551.

Елементний аналіз: $C_{28}H_{24}Cl_2N_4O_4$.

Приклади 126-130

Сполуки, представлені в Таблиці 17, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 125, за тим винятком, що на Стадії 2 Прикладу 125 було застосовано відповідні аміни. В Таблиці 17 R означає замісник в поданій нижче загальній формулі (39).



Таблиця 17

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
125	циклобутиламіно	551
126	ізобутиламіно	553
127	ізопропіламіно	539
128	диметиламіно	525
129	етилметиламіно	539
130	азетидино	537

Приклад 131. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (40), яка має замісник за Прикладом 131, Таблиця 17

Стадія 1. Заміна фтору на аміногрупу

До смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 57 (150мг), додавали 2,0М розчин метиламіну в ТГФ (3мл) та NMP (2мл) і перемішували протягом 14год. Після цього смолу промивали тричі ДМФ і тричі хлористим метиленом, і висушували під зниженим тиском.

Стадія 2. Замикання циклу тіонілхлоридом

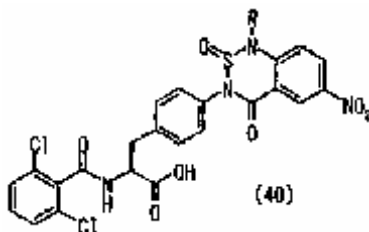
До смоли, одержаної на Стадії 1, додавали триазол (250мг), тіонілхлорид (80мкл), хлористий метилен (1мл) і діізопропілетиламін (400мкл) і перемішували протягом 15год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 576.

Елементний аналіз: $C_{24}H_{18}Cl_2N_4O_7S$.

Приклади 132 і 133

Сполуки, представлені в Таблиці 17, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 131, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 131 було застосовано відповідні аміни. В Таблиці 17 R означає замісник в поданій нижче загальній формулі (40).



Таблиця 17

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
131	метил	576
132	етил	590
133	бензил	652

Приклад 134. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (41), яка має замісник за Прикладом 134, Таблиця 18

Стадія 1. Ацилювання, відщеплення групи Fmoc

Ацилювання виконували шляхом проведення реакції смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1 (500мг), із Fmoc-β-аланіном (810мг, 2,60ммоль), DIC (200мкл, 1,30ммоль), HOAt (351мг, 2,60ммоль) та NMP (10мл) протягом 18год, після чого відщеплювали групу Fmoc згідно зі Стадією 2 Прикладу 1.

Стадія 2. Замикання циклу з карбонілдіімідазолом

До смоли, одержаної на Стадії 1, додавали карбонілдіімідазол (400мг) та NMP (2мл) і перемішували протягом 3год. Після цього смолу промивали тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом, і висушували під зниженим тиском. До одержаної смоли додавали NMP (2мл) і перемішували при 95°C протягом 15год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 450.

Елементний аналіз: C₂₀H₁₇Cl₂N₃O₅.

Приклад 135. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (41), яка має замісник за Прикладом 135. Таблиця 18

Стадія 1. 2-нітросульфонування, алкілювання

До смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 134 (250мг), додавали 2-нітросульфонілхлорид (176мг, 2,6-лутидин (184мкл) та хлористий метилен (4мл) і перемішували при 4°C протягом 16год. Після промивання тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу алкілювали згідно зі Стадією 4 Прикладу 108.

Стадія 2. Відщеплення 2-нітросульфогрупи

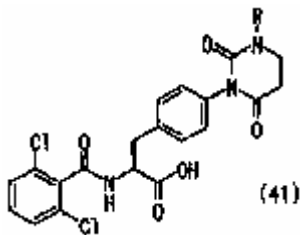
До смоли, одержаної на Стадії 1, додавали 2-меркаптоетанол (600мкл), діазабіциклоундецен (300мкл) та NMP (3мл) і перемішували протягом 1год. Після цього смолу промивали тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушували під зниженим тиском.

Стадія 3. Замикання циклу з карбонілдіімідазолом

До смоли, одержаної на Стадії 2, додавали карбонілдіімідазол (500мг) та хлористий метилен (2,5мл) і перемішували протягом 10год. Після цього смолу промивали тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом, і висушували під зниженим тиском. До одержаної смоли додавали карбонат калію (200мг) і NMP (1мл) і перемішували при 95°C протягом 17год. Після промивання тричі водою, тричі ДМФ, тричі метанолом і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 464.

Елементний аналіз: C₂₁H₁₉Cl₂N₃O₅.



Таблиця 18

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
134	H	450
135	метил	464

Приклад 136. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (73), яка має замісники за Прикладом 136. Таблиця 19

Стадія 1. Ацилювання, відщеплення O-ацилу

До смоли, одержаної на Стадії 4 Прикладу 1, додавали саліцилову кислоту (74мг, 0,535ммоль), PyBOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-іл-окситрис-піролідінфосфонію) (278мг, 0,535ммоль), HOBT (120мг, 0,89 ммоль), DIEA (0,186мл, 1,068ммоль) і ДМФ (3,6мл) і перемішували протягом 19год. Після цього смолу промивали ДМФ, метанолом і хлористим метиленом (по 8 разів кожним розчинником), додавали до одержаної смоли 30%-ний розчин етаноламіну в ДМФ (5мл) і перемішували протягом 4год. Знову промивали смолу ДМФ, метанолом і хлористим метиленом (по 8 разів кожним розчинником).

Стадія 2. Замикання циклу з карбонілдіімідазолом, відщеплення від смоли

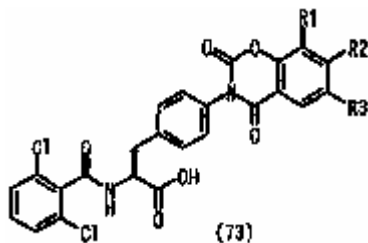
До смоли, одержаної на Стадії 1 (50мг), додавали карбонілдіімідазол (98мг) та хлористий метилен (6мл), перемішували протягом 1год і промивали 5 разів хлористим метиленом. Потім додавали до одержаної смоли хлористий метилен (4мл), перемішували протягом 3год при кімнатній температурі і промивали 5 разів хлористим метиленом. Після цього одержували цільову сполуку (3мг) шляхом відщеплення від смоли і очищення методом РХВТ, як описано для Стадії 7 Прикладу 1.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 499.

Елементний аналіз: C₂₄H₁₆Cl₂N₂O₆.

Приклади 137-144

Сполуки, представлені в Таблиці 19, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 136, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 136 було застосовано відповідні саліцилові кислоти. В Таблиці 19 R1, R2 та R3 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (73).



Таблиця 19

Приклад	R1	R2	R3	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
136	H	H	H	499
137	-CH=CH-CH=CH-		H	549
138	H	H	CHO	527
139	H	OMe	H	529
140	OH	H	H	515
141	H	OH	H	515
142	H	NH ₂	H	514
143	H	H	Cl	533
144	H	H	F	517

Приклад 145. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (74)

Стадія 1. Замикання циклу з тіокарбонілдіімідазолом

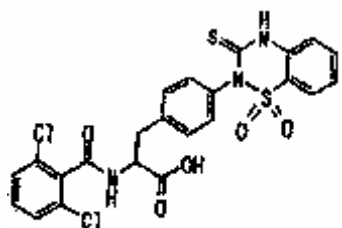
До смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 98, додавали тіокарбонілдіімідазол (500мг) та хлористий метилен (2,5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. Після цього смолу промивали тричі метанолом, тричі ДМФ і тричі хлористим метиленом і висушували під зниженим тиском.

Стадія 2. Відщеплення від смоли

Смолу, одержану на Стадії 1 (100мг), обробляли згідно зі Стадею 7 Прикладу 1. Одержано 1,2мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 550.

Елементний аналіз: C₂₃H₁₇Cl₂N₃O₅S₂.



(74)

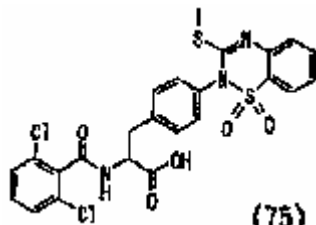
Приклад 146. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (75)

Метилування та відщеплення від смоли

До 100мг смоли, одержаної на Стадії 1 Прикладу 145, додавали діізопропілетиламін (200мкл), метилйодид (100мкл) і NMP (3мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16год. Після промивання тричі метанолом, тричі ДМФ і тричі хлористим метиленом і висушування під зниженим тиском смолу обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку (13мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 564.

Елементний аналіз: C₂₄H₁₉Cl₂N₃O₅S₂.



(75)

Приклад 147. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (76), яка має замісники за Прикладом 147. Таблиця 20

Смолу, одержану на Стадії 4 Прикладу 1, готували для використання її як вихідний матеріал. До 100мг згаданої смоли додавали 500мг 2-нітробензилброміду, 500мкл діізопропілетиламіну і 5мл NMP і перемішували при кімнатній температурі протягом 12год. Після видалення реакційного розчинника смолу промивали тричі хлористим метиленом, тричі NMP і тричі хлористим метиленом. Додавали до одержаної смоли розчин SnCl₂·2H₂O (1,5г) в NMP (0,5мл) і етанолі (3мл) і проводили реакцію протягом 16год. Видаляли реакційний розчинник і промивали смолу тричі NMP і тричі хлористим метиленом. Потім до одержаної смоли додавали 200мг 2-нітробензол-сульфонілхлориду, 400мкл 2,6-лутидину і 2мл хлористого

метилену і проводили реакцію при 0°C протягом 24год. Після видалення реакційного розчинника смолу промивали тричі хлористим метиленом, тричі NMP і тричі хлористим метиленом. Додавали до одержаної сульфамідованої смоли 200мкл метилйодиду, 0,5г карбонату калію і 7,5мл NMP і струшували при 45°C протягом 24год. Після видалення реакційного розчинника смолу промивали тричі хлористим метиленом, тричі NMP і тричі хлористим метиленом. Додавали до одержаної смоли 200мкл діазабіциклоундецену, 400мкл 2-меркаптоетанолу и 500мкл NMP і перемішували при кімнатній температурі протягом 24год. Потім видаляли реакційний розчинник і промивали смолу тричі хлористим метиленом, тричі NMP і тричі хлористим метиленом. Потім до одержаної смоли додавали 500мг карбоніддімідазолу і 4мл хлористого метилену і струшували при 50°C протягом 24год. Потім видаляли реакційний розчинник, промивали смолу тричі хлористим метиленом, тричі NMP і тричі хлористим метиленом, і сушили під зниженим тиском. Одержану смолу обробляли 100%-ною трифтороцтовою кислотою протягом 1год, і відділяли смолу фільтруванням. Одержаний фільтрат концентрували і очищали PXBT з оберненою фазою (колонка SYMMETRY 19×50мм, рухома фаза вода/ацетонітрил, кожний з елюентів містив 0,1% TFA). Одержано 0,9мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 498, 500.

Елементний аналіз: C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₄.

Приклад 148. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (76). яка має замісники за Прикладом 148. Таблиця 20

Смолу, використовувану як вихідний матеріал, готували, як описано в Прикладі 147. В методиці Прикладу 147 замість карбоніддімідазолу був застосований тіокарбоніддімідазол. Одержано 0,8мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 514, 516.

Елементний аналіз: C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₃S.

Приклад 149. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (76). яка має замісники за Прикладом 149. Таблиця 20

Смолу, одержану на Стадії 4 Прикладу 1, готували для використання її як вихідний матеріал. До 100мг згаданої смоли додавали 500мг 2-нітробензилброміду, 500мкл діізопропілетиламіну і 5мл NMP і перемішували при кімнатній температурі протягом 12год. Після видалення реакційного розчинника смолу промивали тричі хлористим метиленом, тричі NMP і тричі хлористим метиленом. Додавали до одержаної смоли розчин SnCl₂·2H₂O (1,5г) в NMP (0,5мл) і етанолі (3мл) і проводили реакцію протягом 16год. Після видалення реакційного розчинника смолу промивали тричі DMF і тричі хлористим метиленом. Потім до одержаної смоли додавали 500мг карбоніддімідазолу і 4мл хлористого метилену і струшували при 50°C протягом 24год. Після видалення реакційного розчинника смолу промивали тричі хлористим метиленом, тричі NMP і тричі хлористим метиленом і сушили під зниженим тиском. Одержану смолу обробляли 100%-ною трифтороцтовою кислотою протягом 1год і відділяли смолу фільтруванням. Одержаний фільтрат концентрували і очищали PXBT з оберненою фазою (колонка SYMMETRY 19×50мм, рухома фаза вода/ацетонітрил, кожний з елюентів містив 0,1% TFA). Одержано 0,9мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 484, 486.

Елементний аналіз: C₂₄H₁₉Cl₂N₃O₄.

Приклад 150. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (76). яка має замісники за Прикладом 150. Таблиця 20

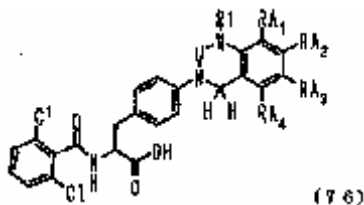
1,6мг цільової сполуки синтезували, як описано в Прикладі 149, із використанням 2-фтор-6-нітробензилброміду.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 502, 504.

Елементний аналіз: C₂₄H₁₈Cl₂FN₃O₄.

Приклади 151-159

Сполуки, представлені в Таблиці 20, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 147, за тим винятком, що в процесі синтезу за Прикладом 147 замість метилйодиду було застосовано відповідні алкілувальні реагенти. В Таблиці 20 R1, RA1, RA2, RA3 та RA4 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (76).



Таблиця 20

Приклад	U	R1	RA1	RA2	RA3	RA4	Мас-спектр знайдено (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	H	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	ізо-Pr	H	H	H	H	526, 528
155	CO	ізо-Bu	H	H	H	H	540, 542
156	CO	втор-бутил	H	H	H	H	540, 542

157	CO	2-феніл-етил	H	H	H	H	588, 590
158	CO	бензил	H	H	H	H	574, 576
159	CO	2,6-дифтор-бензил	H	H	H	H	610, 612

Приклад 160. Синтез гідрохлориду метилового ефіру (2S)-2-аміно-3-[4-(1-метил-2,4-діоксо-1,3-дигідрохіназолін-3-іл)феніл]пропіонової кислоти

Стадія 1. Синтез гідрохлориду метилового ефіру 4-нітрофенілаланіну

Змішували 1,49мл тіонілхлориду з 25мл метанолу, охолоджували в бані з сумішшю сухого льоду з ацетонітрилом і додавали 2г Boc-Phe(4-NO₂)OH. Після перемішування протягом 1год і видалення бані розчин підігрівали до кімнатної температури і продовжували перемішування ще протягом 2,5год. Випаровували реакційний розчинник під зниженим тиском. Одержано 1,83г цільової сполуки у вигляді білого порошку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 225.

Елементний аналіз: C₁₀H₁₂N₂O₄ HCl.

Стадія 2. Синтез метилового складного ефіру M-я/?є/и-бутилоксикарбоніл-4-нітрофеніл аланіну

521мг гідрохлориду метилового складного ефіру 4-нітрофенілаланіну, одержаного на Стадії 1, розчиняли в розчині 554мкл триетиламіну в 10мл тетрагідрофурану і додавали при охолодженні льодом 480мг (Boc)₂O. Через 5хв видаляли баню з льодом і перемішували розчин протягом 4,5год. Додавали до реакційної суміші етилацетат (15мл) і промивали 10%-ним водним розчином лимонної кислоти, водою і насиченим водним розчином NaCl. Після висушування етилацетатного шару концентрували розчин під зниженим тиском. Одержано 735мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 325.

Елементний аналіз: C₁₅H₂₀N₂O₆.

Стадія 3. Синтез метилового ефіру (2S)-2-трет-бутилоксикарбоніламіно-3-(4-амінофеніл)пропіонової кислоти

648мг метилового складного ефіру N-трет-бутилоксикарбоніл-4-нітрофенілаланіну, одержаного на Стадії 2, розчиняли в 20мл етанолу, додавали 150мг 5%-ного Pd/C і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 18год в атмосфері водню (1атм). Після фільтрування через целіт одержаний продукт очищали на колонці з силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1→2:1). Одержано 441мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 295.

Елементний аналіз: C₁₅H₂₂N₂O₄.

Стадія 4. Синтез метилового ефіру (2S)-2-трет-бутилоксикарбоніламіно-3-[4-(2,4-діоксо-1,3-дигідрохіназолін-3-іл)феніл]пропіонової кислоти

683мг метилового ефіру (2S)-2-трет-бутилоксикарбоніламіно-3-(4-амінофеніл)пропіонової кислоти, одержаного на Стадії 3, розчиняли в 20мл ацетонітрилу, додавали 412мг метил-2-ізоціанбензоату і перемішували суміш при 70°C протягом 16,5год. Після охолодження до кімнатної температури одержаний порошкоподібний продукт відділяли фільтруванням і сушили. Одержано 588мг цільової сполуки у вигляді білого порошку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 440.

Елементний аналіз: C₂₃H₂₅N₃O₆.

Стадія 5. Синтез метилового ефіру (2S)-2-трет-бутилоксикарбоніламіно-3-[4-(1-метил-2,4-діоксо-1,3-дигідрохіназолін-3-іл)феніл]пропіонової кислоти

1,0г метилового ефіру (2S)-2-трет-бутилоксикарбоніламіно-3-[4-(2,4-діоксо-1,3-дигідрохіназолін-3-іл)феніл]пропіонової кислоти, одержаного на Стадії 4, розчиняли в 20мл N,N-диметилформаміду, додавали 378мг карбонату калію і 0,284мл йодметану і перемішували протягом 1год. Потім додавали до реакційної суміші 70мл етилацетату і промивали водою і насиченим розчином NaCl. Після висушування етилацетатного шару концентрували розчин під зниженим тиском. Одержано 1,04г цільової сполуки у вигляді жовтого порошку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 454.

Елементний аналіз: C₂₄H₂₇N₃O₆.

Стадія 6. Синтез гідрохлориду метилового ефіру (2S)-2-аміно-3-[4-(1-метил-2,4-діоксо-1,3-дигідрохіназолін-3-іл)феніл]пропіонової кислоти

500мг метилового ефіру (2S)-2-трет-бутилоксикарбоніламіно-3-[4-(1-метил-2,4-діоксо-1,3-дигідрохіназолін-3-іл)феніл]пропіонової кислоти, одержаного на Стадії 5, розчиняли в 11мл 4н. розчину хлороводню в діоксані і перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Концентрували реакційну суміш під зниженим тиском. Одержано 426мг цільової сполуки у вигляді білого порошку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом) 354.

Елементний аналіз: C₁₉H₁₉N₃O₄ HCl.

Приклад 161. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (77). яка має замісники за Прикладом 161. Таблиця 21

Суміш 88,2мг 2-хлор-6-метилбензойної кислоти, 99,1мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, 79,1мг моногідрату 1-гідроксibenзотриазолу, 107мкл триетиламіну, 100мг гідрохлориду метилового ефіру (2S)-2-аміно-3-[4-(1-метил-2,4-діоксо-1,3-дигідрохіназолін-3-іл)феніл]-пропіонової кислоти і 1мл хлористого метилену перемішували при 45°C протягом ночі. Потім суміш очищали хроматографією на силікагелі (елюент гексан-етилацетат) і PXBT з оберненою фазою. Одержано цільову сполуку.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 506.

Елементний аналіз: C₂₇H₂₄N₃O₅Cl.

Приклад 162. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (77). яка має замісники за Прикладом 162. Таблиця 21

Суміш 20мг метилового складного ефіру, одержаного в Прикладі 161, 2мг моногідрату гідроксиду літію, 1мл тетрагідрофурану та 0,2мл води перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Після додавання 1М хлористоводневої кислоти і нейтралізації розчину розчинник випаровували. Після очищення

РХВТ з оберненою фазою одержано цільову сполуку (6,0мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 492.

Елементний аналіз: $C_{26}H_{22}N_3O_5Cl$.

Приклади 163, 166, 168, 170, 172, 174 та 176. Синтез сполук поданої нижче загальної формули (77), які мають замісники за відповідними Прикладами. Таблиця 21

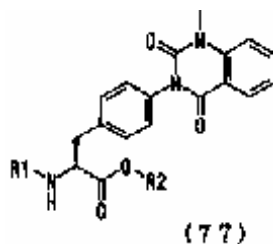
Цільові сполуки були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 161, за тим винятком, що в процесі синтезу за Прикладом 161 2-хлор-6-метилбензойну кислоту замінювали на відповідні карбонові кислоти. Дивись Таблицю 21.

Приклади 164, 165, 167, 169, 171, 173 та 175. Синтез сполук поданої нижче загальної формули (77), які мають замісники за відповідними Прикладами, Таблиця 21

Цільові сполуки були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 162, за тим винятком, що в процесі синтезу було використано відповідні метилові складні ефіри. Дивись Таблицю 21.

Приклад 177. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (77), яка має замісники за відповідним Прикладом. Таблиця 21

Був одержаний метиловий складний ефір за методикою, описаною в Прикладі 161, за тим винятком, що в процесі синтезу за Прикладом 161 2-хлор-6-метилбензойна кислота була заміненена на 2,6-дихлоркоричну кислоту. Потім була одержана цільова сполука за методикою, описаною в Прикладі 162, за тим винятком, що в процесі синтезу було використано вищезгаданий метиловий складний ефір. Дивись Таблицю 21.



Таблиця 21

Приклад	R1	R2	Мас-спектр знайдено
161	2-хлор-6-метилбензоїл	метил	506 (MH+)
162	2-хлор-6-метилбензоїл	H	492 (MH+)
163	2-хлор-6-трифторметилбензоїл	метил	560 (MH+)
164	2-хлор-6-трифторметилбензоїл	H	544 (MH+)
165	2-хлор-6-бромбензоїл	H	556 (MH+)
166	2-хлор-6-бромбензоїл	метил	570 (MH+)
167	2-хлор-6-фторбензоїл	H	496 (MH+)
168	2-хлор-6-фторбензоїл	метил	510 (MH+)
169	3,5-дихлорізонікотиніол	H	513 (MH+)
170	3,5-дихлорізонікотиніол	метил	527 (MH+)
171	2,6-дихлор-3-метилбензоїл	H	526 (MH+)
172	2,6-дихлор-3-метилбензоїл	метил	540 (MH+)
173	2,4,6-трихлорбензоїл	H	546 (MH+)
174	2,4,6-трихлорбензоїл	метил	560 (MH+)
175	2,6-дихлор-3-нітробензоїл	H	557 (MH+)
176	2,6-дихлор-3-нітробензоїл	метил	588 (M+NH ₄ +))
177	2,6-дихлорцинамоїл	H	538 (MH+)

Приклад 178. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (78), яка має замісник за Прикладом 178. Таблиця 22

Стадія 1. 2-нітросульфонування, метилювання

Смолу, одержану на Стадії 1 Прикладу 104, піддавали 2-нітросульфонуванню та метилюванню згідно зі Стадією 4 Прикладу 112.

Стадія 2. Відщеплення 2-нітросульфогрупи

Смолу, одержану на Стадії 1, обробляли згідно зі Стадією 2 Прикладу 135 і видаляли 2-нітросульфогрупу. Цільову сполуку одержано згідно зі Стадією 7 Прикладу 1.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 541.

Елементний аналіз: $C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5$.

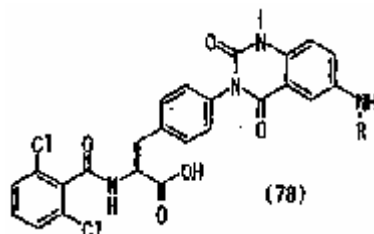
Приклад 179. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (78), яка має замісник за Прикладом 179. Таблиця 22

Цільову сполуку одержано за методикою, описаною в Прикладі 178, за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 178 був застосований етилбромід.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 555.

Елементний аналіз: $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5$.

В Таблиці 22 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (78).

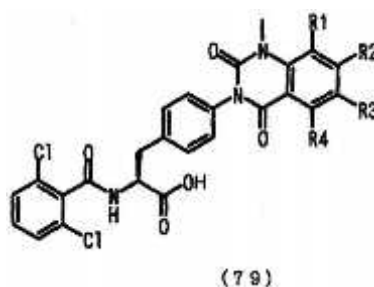


Таблиця 22

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (MН ⁺)
178	метил	541
179	етил	555

Приклади 180-189

Сполуки, представлені в Таблиці 23, були синтезовані за методиками, описаними в Прикладі 45 (за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 45 було застосовано відповідні 2-нітробензойні кислоти) та згідно зі Стадіями 6 і 7 Прикладу 1. В Таблиці 23 R1, R2, R3 та R4 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (79).



Таблиця 23

Приклад	R1	R2	R3	R4	Мас-спектр знайдено (MН ⁺)
180	метокси	H	H	H	542
181	H	H	H	метил	526
182	хлор	H	H	H	546
183	H	H	хлор	H	546
184	H	H	метокси	H	542
185	H	трифтор-метил	H	H	580
186	метил	H	H	H	526
187	H	H	H	хлор	546
188	H	метокси	метокси	H	572
189	H	H	фтор	H	530

Дані ЯМР для сполуки за Прикладом 180: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,22-3,48 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,16-5,23 (1H, m), 7,16 (2H, d, J=7,8Гц), 7,19-7,34 (6H, m), 7,44 (2H, d, J=8,7Гц), 7,84 (1H, dd, J=2,4, 6,6Гц).

Приклад 190. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (80), яка має замісники за Прикладом 190. Таблиця 24

Сполуку (3,2мг) загальної формули (23), яка має замісник за Прикладом 1, Таблиця 1, суспендували в суміші метанолу (73мкл) із толуолом (224мкл) і додавали 2М розчин триметилсилілдіазометану в гексані (73мкл). Через 30хв реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Одержано 3мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 526.

Елементний аналіз: C₂₆H₂₁Cl₂N₃O₅.

Приклад 191. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (80), яка має замісники за Прикладом 191. Таблиця 24

Сполуку (72,7мг) загальної формули (79), яка має замісник за Прикладом 183, Таблиця 23, розчиняли в суміші хлористого метилену (10мл) та ізопропанолу (0,2мл). Додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (26мг) і 4-диметиламінопіридин (26,2мг) і перемішували. Після 18год перемішування додавали 1н. хлористоводневу кислоту і екстрагували розчин етилацетатом. Водний шар додатково екстрагували етилацетатом і змішували екстракт із вищезгаданим екстрактом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином NaCl. Потім органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під зниженим тиском. Одержаний продукт очищали рідинною хроматографією під високим тиском (елюент вода-ацетонітрил). Одержано 10мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 588.

Елементний аналіз: C₂₈H₂₄Cl₃N₃O₅.

Приклад 192. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (80), яка має замісники за Прикладом 192. Таблиця 24

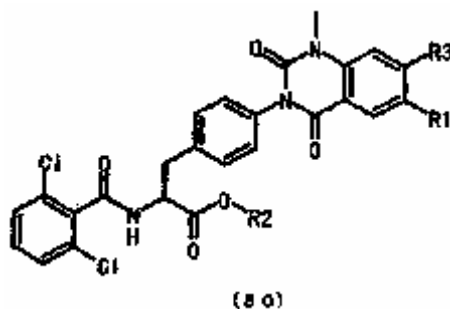
Сполуку (12мг) загальної формули (37), яка має замісник за Прикладом 111, Таблиця 15, розчиняли в метанолі (0,5мл), охолоджували до -78°C і додавали тіонілхлорид (0,04мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 7,5год реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Одержано 12мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 597.

Елементний аналіз: $C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_5$.

Приклади 193-202

Представлені нижче сполуки були синтезовані з використанням як вихідних матеріалів карбонових кислот, описаних у відповідних Прикладах. Відповідно, сполуки за Прикладами 193-195 і 201 були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 191, за тим винятком, що було застосовано відповідні спирти. Сполуки за Прикладами 196-200 та 202 були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 192. В Таблиці 24 R1, R2 та R3 означають замісники в поданій нижче загальній формулі (80).



Таблиця 24

Приклад	R1	R2	R3	Мас-спектр знайдено (MH ⁺)
190	H	метил	H	526
191	хлор	ізопропіл	H	588
192	діетиламіно	метил	H	597
193	H	етил	H	540
194	H	ізопропіл	H	554
195	метокси	етил	H	570
196	диметиламіно	метил	H	569
197	етиламіно	метил	H	569
198	метиламіно	метил	H	555
199	етилметиламіно	метил	H	583
200	аміно	метил	H	541
201	хлор	етил	H	574
202	H	метил	фтор	544

Дані ЯМР для сполуки за Прикладом 196: ^1H -ЯМР (400 МГц, 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 -NMR (100МГц, 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, 136,35, 137,21, 146,74, 150,37, 161,89, 163,99, 171,72.

Приклад 203. Синтез сполуки поданої нижче загальної формулі (81)

Стадія 1. Ацилювання

Смола, одержану на Стадії 4 Прикладу 1, ацилювали з використанням цис-2-[(9-флуоренілметилоксикарбоніл)аміно]-1-циклогексанкарбонової кислоти (274мг), DIC (0,058мл), HOAt (101мг) та NMP (2,5мл).

Стадія 2. Відщеплення 9-флуоренілметилоксикарбонілу

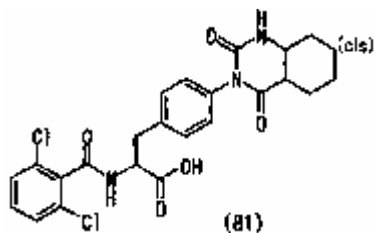
Смола, одержану на Стадії 1, двічі перемішували з 20%-ним розчином піперидину в NMP протягом 10хв і промивали NMP, метанолом і хлористим метиленом (по 4 рази кожним розчинником).

Стадія 3. Циклізація і відщеплення від смоли

Смола, одержану на Стадії 2, обробляли згідно зі Стадією 2 Прикладу 96, а потім обробляли згідно зі Стадією 7 Прикладу 1. Одержано цільову сполуку.

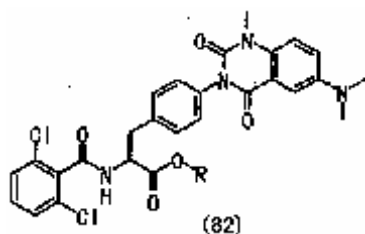
Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 504.

Елементний аналіз: $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_5$.



Приклади 205 і 206

Сполуки поданої нижче загальної формулі (82), що мають замісники згідно з Таблицею 25, були синтезовані з використанням карбонової кислоти, одержаної в Прикладі 108, як вихідного матеріалу, за методикою, описаною в Прикладі 191, за тим винятком, що були застосовані відповідні спирти. В Таблиці 25 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (82).

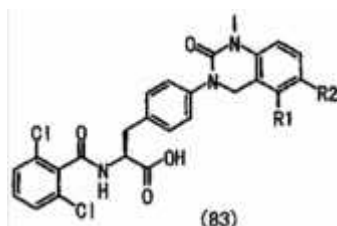


Таблиця 25

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
205	етил	583
206	ізопропіл	597

Приклади 207 і 208

Сполуки поданої нижче загальної формули (83), що мають замісники згідно з Таблицею 26, були синтезовані за методикою, описаною в Прикладі 149, за тим винятком, що були застосовані відповідні замісники 2-нітробензил-броміди. В Таблиці 26 R1 та R2 означають замісники у поданій нижче загальній формулі (83).



Таблиця 26

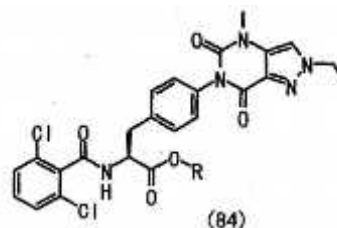
Приклад	R1	R2	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
207	-H	метил	512
208	фтор	-H	516

Приклад 209

Сполука поданої нижче загальної формули (84), що має замісник за Прикладом 209, Таблиця 27, була синтезована за методикою, описаною в Прикладі 45 (за тим винятком, що на Стадії 1 Прикладу 45 замість 3-хлор-2-нітробензойної кислоти було застосовано 1-етил-4-нітро-1H-піразол-3-карбонову кислоту) та згідно зі Стадіями 6 і 7 Прикладу 1. В Таблиці 27 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (84).

Приклад 210

Сполука поданої нижче загальної формули (84), що має замісник за Прикладом 210, Таблиця 27, була синтезована за методикою, описаною в Прикладі 192, з використанням сполуки, одержаної за Прикладом 209, як вихідного матеріалу. В Таблиці 27 R означає замісник у поданій нижче загальній формулі (84).



Таблиця 27

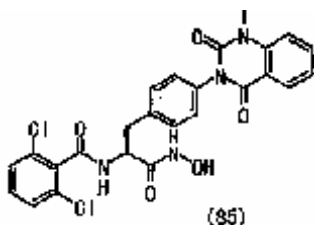
Приклад	R	Мас-спектр знайдено (МН ⁺)
209	H	530
210	метил	544

Приклад 211

Сполука поданої нижче загальної формули (85) була синтезована, як описано нижче. Сполуку загальної формули (23), яка має замісник за Прикладом 1, Таблиця 1 (28,9мг), розчиняли в ДМФ (1мл), додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (12,9мг), 1-гідрокси-7-азабензотриазол (10,7мг), гідрохлорид гідроксиламіну (11,5мг) та N-метилморфолін (9,1мг) і перемішували. Потім додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (11,7мг), 1-гідрокси-7-азабензотриазол (8,2мг), гідрохлорид гідроксиламіну (9,5мг), N-метилморфолін (10,5мг) та ДМФ (0,5мл) і перемішували. Через 2 год до реакційної суміші додавали воду, відділяли кристали і сушили їх. Одержано 14,8мг цільової сполуки.

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 525.

Елементний аналіз: C₂₅H₂₀Cl₂N₄O₅.



Приклад 212. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (86), яка має замісник за Прикладом 212, Таблиця 28

Стадія 1. Синтез метилового ефіру (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[4-(1-метилурацил-3-іл)феніл]пропіонової кислоти

Суміш 30мг (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[4-(дигідроксибораніл)феніл]пропіонової кислоти, 25мг 1-метилурацилу, 27мг ацетату міді (II), 40мг триетиламіну і 4мл хлористого метилену перемішували протягом ночі. Розбавляли реакційну суміш етанолом і фільтрували через целіт. Залишок після концентрування фільтрату розбавляли 1н. гідроксидом натрію і промивали етилацетатом. Після підкислення водного шару хлористоводневою кислотою суміш екстрагували етилацетатом, промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили над сульфатом магнію і видаляли розчинник, одержуючи неочищену (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[4-(1-метилурацил-3-іл)феніл]пропіонову кислоту. Цю неочищену речовину розбавляли 5мл етанолу і додавали 2М розчин триметилсилілдіазометану в гексані для одержання метилового складного ефіру. Реакційну суміш концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (елюент етилацетат-етанол). Одержано сполуку, вказану в заголовку (7мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 404.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,45 (9H, s), 3,15 (2H, d), 3,40 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,60 (1H, m), 5,00 (1H, m), 5,85 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (2H, d).

Стадія 2. Синтез метилового ефіру (2S)-2-(2,6-дихлорбензоїламіно)-3-[4-(1-метилурацил-3-іл)феніл]пропіонової кислоти

До 86мг метилового ефіру (2S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-[4-(1-метилурацил-3-іл)феніл]пропіонової кислоти додавали 6мл 4н. розчину хлороводню в діоксані і перемішували протягом 1год. Після видалення розчинника додавали до залишку 10мл диметилформаміду, 62мкл триетиламіну і 34мкл 2,6-дихлорбензоїлхлориду і перемішували протягом 30хв. Розбавляли реакційну суміш етилацетатом, промивали 1н. хлористоводневою кислотою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином NaCl, сушили над сульфатом магнію і видаляли розчинник, одержуючи неочищену сполуку, вказану в заголовку. Цю неочищену речовину очищали РХВТ з оберненою фазою. Одержано сполуку, вказану в заголовку (26мг).

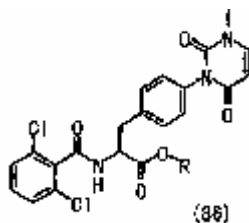
Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 476.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,30 (2H, br), 3,40 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,25 (1H, q), 5,85 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,20-7,40 (6H, m).

Приклад 213. Синтез сполуки поданої нижче загальної формули (86), яка має замісник за Прикладом 213. Таблиця 28

Суміш 10мг метилового ефіру (2S)-2-(2,6-дихлорбензоїламіно)-3-[4-(1-метилурацил-3-іл)феніл]пропіонової кислоти, 3мл 4н. розчину хлороводню в діоксані і 3мл води перемішували при 80°C протягом 4год. Після видалення розчинника неочищену речовину очищали РХВТ з оберненою фазою. Одержано вищезгадану сполуку (3мг).

Мас-спектр (іонізація електронним ударом): 462.



Таблиця 28

Приклад	R	Мас-спектр знайдено (MН+)
212	метил	476
213	H	462

Посилальний Приклад 1. 2-хлор-6-трифторметилбензойна кислота

Суміш 500мг 3-хлорбензотрифториду і 3мл тетрагідрофурану охолоджували до -50°C, додавали 2мл 1,6М розчину н-бутиллітію в гексані і перемішували протягом 1год. Вмішували суміш у сухий лід і розбавляли 1н. водним розчином гідроксиду натрію. Після промивання толуолом водний шар підкислювали хлористоводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Неочищену речовину, одержану після видалення розчинника, очищали РХВТ з оберненою фазою. Одержано вищезгадану сполуку (вихід 244мг).

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

Мас-спектр (іонізація електронним ударом, m/z) 223 (MН)-.

Посилальний Приклад 2. 2-бром-6-хлорбензойна кислота

Суміш 500мг 3-бромхлорбензолу і 3мл тетрагідрофурану охолоджували до -78°C, додавали 1,3мл 2,0М розчину діізопропіламіду літію в суміші гептану, тетрагідрофурану і етилбензолу. Після перемішування

протягом 2год вміщували суміш у сухий лід і промивали та екстрагували, як описано в Посилальному Прикладі 1, одержуючи неочищену речовину. Цю речовину промивали сумішшю гексану з етилацетатом. Одержано вищезгадану сполуку (вихід 317мг).

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

Мас-спектр (іонізація електронним ударом, m/z) 233 (M-H)-.

Приклад 214. Антагоністична активність відносно UCAM (випробування зв'язування VCAM-1/α-4-β-1)

В цьому досліді визначалася антагоністична здатність випробовуваних сполук відносно зв'язування клітин лінії Jurkat (ATCC TIB-152) Т-клітин людини, відомих як такі, що виявляють експресію α-4-β-1-інтегрину, із VCAM-1.

В кожну лунку 96-луночної титрувальної пластини (Nunc Maxisorp) вміщували 100мкл розчину (500нг/мл) рекомбінантної VCAM-1 людини (R&D systems), розбавленого буфером А (0,1М NaHCO₃, рН 9,6). Після інкубування при 4°C протягом ночі незв'язану VCAM-1 видаляли шляхом одноразового промивання PBS (буферним фосфатним розчином). Після завершення промивання додавали в кожну лунку 150мкл буферного розчину (буфер В), одержаного шляхом розбавлення препарату Block Ace (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) PBS до 1/4 концентрації. Після інкубування при кімнатній температурі протягом 1год видаляли буфер В і промивали пластину один раз PBS.

Клітини Jurkat двічі промивали середовищем Eagle, модифікованим за Дюльбекко (SIGMA; далі позначається "DMEM"), після чого інкубували в DMEM із вмістом 10мкг/мл препарату Calcein-AM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) в темному місці при 37°C протягом 30хв для введення флуоресцентного зонду. Клітини знов суспендували у буферному розчині для зв'язування (20мМ HEPES, DMEM із вмістом 0,1% бичачого сироваткового альбуміну (BSA)).

В лунки пластини додавали по 50мкл розчинів випробовуваної речовини в різних концентраціях, одержаних шляхом розведення в буфері для зв'язування. Одразу ж після цього додавали 50мкл (кінцевий об'єм 100мкл на лунку) суспензії флуоресцентних клітин Jurkat (4×10⁶клітин/мл) і інкубували в темному місці при кімнатній температурі протягом 30хв. Після струшування на приладі для струшування пластин (IKA MTS-4) при 800об/хв протягом 30с одразу ж видаляли розчин для видалення незв'язаних клітин. Інтенсивність флуоресценції зв'язаних клітин, що залишалися в лунках, визначали за допомогою приладу для вимірювання флуоресценції пластин (багатозондовий лічильник Wallac 1420 ARVO) (фільтр довжини хвилі збудження 485нм, довжина хвилі випромінювання 535нм). Одержане значення інтенсивності флуоресценції пропорціональне кількості клітин Jurkat, зв'язаних із VCAM-1, які залишаються на пластині. Інтенсивність зв'язування для кожного з випробовуваних матеріалів у різних концентраціях визначали, приймаючи інтенсивність флуоресценції у лунках, що не містили випробовуваного матеріалу, за 100%. Розраховували концентрацію IC₅₀ для 50%-ного інгібування зв'язування.

Одержані результати випробувань представлені в Таблиці 29.

Приклад 215. Антагоністична активність відносно UCAM (випробування зв'язування UCAM-1/α-4-β-7)

В цьому досліді визначалася антагоністична здатність випробовуваних сполук відносно зв'язування клітин лімфоми лінії RPMI-8866 В-клітин людини, відомих як такі, що виявляють експресію α-4-β-7-інтегрину, із VCAM-1.

В кожну лунку 96-луночної титрувальної пластини (Nunc Maxisorp) вміщували 100мкл розчину (500нг/мл) рекомбінантної VCAM-1 людини (R&D systems), розбавленого буфером А (0,1М NaHCO₃, рН 9,6). Після інкубування при 4°C протягом ночі незв'язану VCAM-1 видаляли шляхом одноразового промивання PBS. Після завершення промивання додавали в кожну лунку 150мкл буферного розчину (буфер В), одержаного шляхом розбавлення препарату Block Ace (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) PBS до 1/4 концентрації. Після інкубування при кімнатній температурі протягом 1год видаляли буфер В і промивали пластину один раз PBS.

Клітини RPMI-8866 двічі промивали DMEM, після чого інкубували в середовищі Eagle, модифікованим за Дюльбекко (SIGMA; далі позначається "DMEM"), із вмістом 10мкг/мл препарату Calcein-AM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) в темному місці при 37°C протягом 30хв для введення флуоресцентного зонду. Клітини знов суспендували у буферному розчині для зв'язування (20мМ HEPES, DMEM із вмістом 0,1% BSA).

В лунки пластини додавали по 50мкл розчинів випробовуваної речовини в різних концентраціях, одержаних шляхом розведення в буфері для зв'язування. Одразу ж після цього додавали 50мкл (кінцевий об'єм 100мкл на лунку) суспензії флуоресцентних клітин RPMI-8866 (4×10⁶клітин/мл) і інкубували в темному місці при кімнатній температурі протягом 30хв. Після струшування на приладі для струшування пластин (IKA MTS-4) при 800об/хв протягом 30с одразу ж видаляли розчин для видалення незв'язаних клітин. Інтенсивність флуоресценції зв'язаних клітин, що залишалися в лунках, визначали за допомогою приладу для вимірювання флуоресценції пластин (багатозондовий лічильник Wallac 1420 ARVO) (фільтр довжини хвилі збудження 485нм, довжина хвилі випромінювання 535нм). Одержане значення інтенсивності флуоресценції пропорційне кількості клітин RPMI-8866, зв'язаних із VCAM-1, які залишаються на пластині. Інтенсивність зв'язування для кожного з випробовуваних матеріалів у різних концентраціях визначали, приймаючи інтенсивність флуоресценції у лунках, що не містили випробовуваного матеріалу, за 100%. Розраховували концентрацію IC₅₀ для 50%-ного інгібування зв'язування.

Одержані результати випробувань представлені в Таблиці 29.

Таблиця 29

Результати визначення антагоністичної активності відносно VCAM (IC₅₀, нмоль/л)

Приклад	α-4-β-7	α-4-β-1
1	1,0	18
2	9,2	240

3	3,5	66
4	2,8	26
5	14,0	46
6	3,3	80
7	22,0	110
8	3,9	94
9	94,0	440
11	74,0	6200
12	19,0	490
13	4,5	220
14	26,0	1260
16	14,0	1700
17	43,0	2100
18	23,0	1900
23	18,0	7240
31	50,0	630
32	64,0	2420
34	42,0	2210
35	68,0	1700
36	6,6	490
37	19,0	200
41	86,0	3410
42	92,0	6730
44	79,0	4230
45	10,2	340
46	6,8	195
47	76,0	1980
48	28,0	1800
49	62,1	1180
50	7,9	1770
51	30,0	1180
52	55,3	1310
53	66,1	2460
54	9,8	71
57	29,9	639
58	31,6	1070
59	35,8	540
60	36,1	780
61	42,0	1150
62	45,0	1450
63	1,3	28
65	7,0	330
66	1,3	170
67	2,2	370
68	1,5	350
69	2,5	5630
70	3,5	34
71	11,0	185
72	2,6	27
73	1,6	27
74	2,5	53
75	2,3	60
76	13,0	192
78	9,6	180
79	18,0	440
80	74,0	960
81	8,6	72
84	20,0	158
85	25,0	230
89	2,7	41
90	43,7	511
91	1,6	1200
92	5,7	1340
93	4,8	4030
94	6,0	1150
95	1,8	960
97	13,0	1500
99	2,0	12
100	2,4	11

104	1,4	16
105	0,8	14
106	2,8	44
107	1,1	17
108	3,3	57
109	4,3	56
110	4,1	55
111	11,0	88
112	1,1	37
113	1,6	52
114	27,0	190
115	36,0	760
116	35,0	450
117	19,0	480
118	16,0	385
119	21,0	440
120	24,0	500
121	14,0	109
122	0,6	310
123	12,0	180
124	20,0	840
126	70,0	1580
129	76,4	2023
131	24,0	183
135	12,0	570
136	3,0	565
137	11,2	2120
139	17,0	107
142	9,0	210
147	6,5	107
162	0,2	34
164	7,1	120
165	0,6	11
169	0,5	6
180	5,4	86
181	1,0	15
182	6,2	113
183	1,7	25
184	3,3	31
185	2,7	12
186	4,3	59
187	3,2	26
188	2,7	11
189	1,1	18
211	20	250

Таким чином, очевидно, що згадані нові похідні фенілаланіну виявляють надзвичайно високу інгібувальну активність відносно α -4-інтегринів.

Оскільки згадані нові похідні фенілаланіну згідно з цим винаходом виявляють надзвичайно високу інгібувальну активність відносно α -4-інтегринів, цей винахід пропонує засоби для лікування або профілактики захворювань, патологія яких пов'язана із процесом адгезії, залежним від α -4-інтегрину, наприклад, запальних захворювань, ревматоїдного артрити, запальних захворювань кишечника, системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, астми, псоріазу, алергії, діабету, захворювань серцево-судинної системи, артеріосклерозу, рестенозу, проліферації пухлин, розвитку метастазів пухлин і відторгнення трансплантатів. Вищезгадані запальні захворювання включають хворобу Крона та виразковий коліт.

При застосуванні з вищезазначеною метою сполуки згідно з цим винаходом виявляють високу біодоступність та/або високий рівень в крові при пероральному застосуванні. Отже, пероральне застосування цих лікарських засобів є ефективним.

Сполуки згідно з цим винаходом мають також високу стабільність у кислотних або основних розчинах і є ефективними, наприклад, оскільки їх можливо застосовувати в різних дозованих формах.