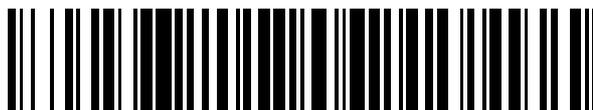


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 853**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 239/96 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2004 E 04808055 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 1700850**

54 Título: **Derivado de fenilalanina**

30 Prioridad:

22.12.2003 JP 2003425347

16.03.2004 JP 2004074943

28.05.2004 JP 2004159919

07.09.2004 JP 2004260319

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2015

73 Titular/es:

AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)
15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8315, JP

72 Inventor/es:

SAGI, KAZUYUKI;
OKUZUMI, TATSUYA;
YAMADA, TATSUHIRO;
KAGEYAMA, SHUNSUKE;
SHIMA, YOICHIRO;
NAKAGAWA, TADAKIYO;
TOKUMASU, MUNETAKA;
SUGIKI, MASAYUKI;
TANABE, ITSUYA;
SUZUKI, TAMOTSU;
NAKAYAMA, AKIRA;
UBUKATA, KAZUYUKI;
SHINKAI, KENJI;
TANAKA, YASUHIRO;
NOGUCHI, MISATO;
ANDOU, AYATOSHI;
YAMAMOTO, YORIKO;
KATAOKA, NORIYASU;
ITO, HAJIME y
FUJITA, KOICHI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 548 853 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de fenilalanina

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenilalanina y al uso de los derivados de fenilalanina como medicamentos. La presente invención también se refiere a los compuestos útiles como agentes terapéuticos o agentes preventivos de enfermedades inflamatorias en las cuales el proceso de adhesión dependiente de las integrinas $\alpha 4$ participa en la patología. Se describió que las integrinas $\alpha 4$ participan en artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes. Los compuestos de la presente invención que tienen un efecto antagonista sobre las integrinas $\alpha 4$ son utilizables como agentes terapéuticos o agentes preventivos para las enfermedades anteriormente descritas.

15 Además, se describió que las integrinas $\alpha 4$ tienen el potencial de participar en preeclampsia, trastornos cerebrovasculares (incluyendo infarto cerebral), esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, sarcoidosis, arteritis de células gigantes, uveítis, pulmón fibroide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, colangitis esclerosante primaria, cirrosis hepática ocasionada por hepatitis C, hepatitis crónica activa, sacroilitis, espondilitis anquilosante, episcleritis, iritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y hepatitis autoinmune. Los compuestos de la presente invención también son utilizables como agentes terapéuticos o agentes preventivos para las enfermedades anteriormente descritas.

20 Además, los compuestos de la presente invención son utilizables como agentes terapéuticos o agentes preventivos no solamente para las enfermedades anteriormente mencionadas, sino también para las enfermedades en las cuales las integrinas $\alpha 4$ tienen el potencial de participar en la patología.

25 La presente invención también se refiere a métodos para producir los nuevos derivados de fenilalanina anteriormente mencionados y sus productos intermedios de síntesis.

Antecedentes de la invención

30 En las reacciones inflamatorias, se entiende generalmente que cuando un microorganismo invade un tejido o cuando el tejido es lesionado, los leucocitos desempeñan un papel importante para la exclusión del microorganismo o para la reparación del tejido lesionado. También se entiende ampliamente que en dichos casos, los leucocitos que circulan usualmente en la sangre deben pasar a través de la pared vascular y ser suministrados nuevamente al tejido lesionado. Se ha aclarado que la infiltración de los leucocitos desde el vaso sanguíneo al tejido es llevada a cabo por las moléculas de integrinas las cuales son un grupo de proteínas heterodímeras que se expresan en los leucocitos. Las moléculas de integrinas se clasifican en al menos 8 subfamilias (subfamilias $\beta 1$ a $\beta 8$) dependiendo de sus cadenas β . Las subfamilias típicas conocidas son las subfamilias $\beta 1$ y $\beta 3$ implicadas en la adhesión de los ingredientes celulares a la matriz extracelular, tales como colágeno y fibronectina; la subfamilia $\beta 2$ implicada en la adhesión célula a célula en el sistema inmunitario; y la subfamilia $\beta 7$ la cual participa principalmente en la infiltración de leucocitos en los tejidos mucosales (literatura no de patentes 1). Como para las integrinas $\alpha 4$ anteriormente descritas, se conocen dos clases de sus moléculas. Existe la molécula VLA-4 (antígeno muy tardío-4) que pertenece a la subfamilia $\beta 1$ y que comprende la cadena $\alpha 4\beta 1$ y la molécula LPAM-1 (molécula de adhesión de linfocitos en las HEV de las placa de Peyer-1) que pertenece a la subfamilia $\beta 7$ y que comprende la cadena $\alpha 4\beta 7$. Usualmente la mayoría de los leucocitos que circulan en la sangre tienen solamente una baja afinidad de adhesión para las células del endotelio vascular y no pueden salir del vaso sanguíneo. No obstante, los linfocitos que comprenden principalmente linfocitos T y linfocitos B son capaces de salir del vaso sanguíneo por un fenómeno denominado de migración linfocítica en donde se mueven desde la sangre al tejido linfoide a través de la pared del vaso sanguíneo y a continuación regresan a la sangre a través del vaso linfático bajo condiciones fisiológicas. Se sabe que las moléculas LPAM-1 participan en la migración linfocítica al tejido linfoide de un tracto intestinal, tal como la placa de Peyer (literatura no de patentes 2). Por otra parte, cuando se presenta una inflamación, las células del endotelio vascular son activadas por las citoquinas y las quimioquinas liberadas por el tejido inflamado, se produce la expresión de un grupo de antígenos de la superficie celular (moléculas de adhesión) que participan en la adhesión de los leucocitos a las células del endotelio vascular, y muchos leucocitos se infiltran hacia fuera del vaso sanguíneo hacia el tejido inflamado a través de las moléculas de adhesión.

55 Como los antígenos de la superficie celular en las células del endotelio vascular que participan en la adhesión de los leucocitos, se han conocido la selectina E (molécula de adhesión que participa principalmente en la adhesión de los neutrófilos), ICAM-1 y VCAM-1 que participan principalmente en la adhesión de los linfocitos, y MADCAM-1 que participa principalmente en la adhesión de los linfocitos al tejido linfoide de un tracto intestinal, tal como la placa de Peyer (literatura no de patentes 1). Se describió que en esas moléculas de adhesión, VCAM-1 actúa como un ligando tanto de VLA-4 como de LPAM-1 y que MADCAM-1 actúa como el ligando de LPAM-1. Como un ligando tanto de VLA-4 como de LPAM-1, también se conoce la fibronectina, que es una clase de matriz extracelular

(literatura no de patentes 1). La subfamilia de las integrinas $\beta 1$ a la cual pertenece VLA-4 comprende al menos 6 integrinas (VLA-1 a VLA-6) que utilizan como ligandos matrices extracelulares, tales como fibronectina, colágeno y laminina. Muchas de las integrinas que utilizan matrices extracelulares como ligandos, tales como VLA-5, la subfamilia $\beta 3$ y la subfamilia $\beta 5$, reconocen la secuencia arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) en fibronectina, vitronectina, tenascina y osteopontina. Por otra parte, en la interacción de VLA-4 y fibronectina, la secuencia RGD no participa sino que participa un segmento peptídico CS-1 que comprende leucina-ácido aspártico-valina (LDV) como secuencia núcleo (literatura no de patentes 3). Clemens et al., encontraron una secuencia similar a LDV en las secuencias de aminoácidos de VCAM-1 y MAdCAM-1. Se ha aclarado que una variante obtenida por la modificación parcial de la secuencia semejante a CS-1 de las moléculas VCAM-1 y MAdCAM-1 no puede interactuar con VLA-4 ni con LPAM-1 (literaturas no de patentes 4 a 7). Por lo tanto, se encontró que la secuencia semejante a CS-1 es importante para la interacción de VLA-4/LPAM-1 y VCAM-1/MAdCAM-1.

También se describió que el péptido cíclico que tiene la estructura semejante a CS-1 es antagonista tanto de la interacción de VLA-4 o LPAM-1 con VCAM-1, MAdCAM-1 o el péptido CS-1 (literatura no de patentes 8). Los hechos anteriormente mencionados indican que todas las interacciones de las integrinas $\alpha 4$ y de VCAM-1, MAdCAM-1 o fibronectina se pueden bloquear usando un antagonista adecuado de las integrinas $\alpha 4$ (el término "antagonista de las integrinas $\alpha 4$ " en la memoria indica una sustancia antagonista de la integrina $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$).

También se sabe que la expresión de VCAM-1 en las células del endotelio vascular es provocada por factores inflamatorios, tales como LPS, TNF- α o IL-1 y que cuando se presenta la inflamación, la infiltración de los leucocitos desde el vaso sanguíneo al tejido es realizada por el mecanismo de adhesión de VLA-4/VCAM-1 (literaturas no de patentes 9 a 11). Debido a que VLA-4 se expresa en la superficie de los linfocitos, monocitos, eosinófilos, mastocitos y neutrófilos activados, el mecanismo de adhesión de VLA-4/VCAM-1 desempeña un papel importante para la infiltración de aquellas células en el tejido inflamado. Se describió que VLA-4 se expresa en diversas células de sarcoma, tales como células de melanoma, y también se aclaró que el mecanismo de adhesión de VLA-4/VCAM-1 participa en la metástasis de estos tumores. Investigando la expresión de VCAM-1 en diversos tejidos patológicos, se hizo evidente que el mecanismo de adhesión de este VLA-4/VCAM-1 participa en diversas etapas patológicas. Es decir, se describió que además de las células activadas del endotelio vascular, la expresión de VCAM-1 aumenta en los tejidos inflamados en los pacientes con enfermedades autoinmunes, tales como membrana sinovial reumatoide (literaturas no de patentes 12 y 13), pulmones y epitelio del tracto respiratorio en asma (literatura no de patentes 14) y enfermedades alérgicas (literatura no de patentes 15), lupus eritematoso sistémico (literatura no de patentes 16), síndrome de Sjögren (literatura no de patentes 17), esclerosis múltiple (literatura no de patentes 18) y psoriasis (literatura no de patentes 19); placas ateroscleróticas (literatura no de patentes 20), tejidos intestinales de los pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (literaturas no de patentes 21 y 22), tejido inflamado de la isleta de Langerhans de pacientes con diabetes (literatura no de patentes 23) e implantes durante el rechazo del trasplante de corazón o de riñón (literaturas no de patentes 24 y 25). El mecanismo de adhesión de VLA-4/VCAM-1 participa en estas diversas enfermedades.

Existen muchos informes que muestran que la administración *in vivo* del anticuerpo VLA-4 o VCAM-1 fue eficaz para mejorar las enfermedades de los modelos animales con dichas enfermedades inflamatorias. Concretamente, Yednock et al., y Baron et al., describieron que la administración *in vivo* de un anticuerpo contra las integrinas $\alpha 4$ fue eficaz para controlar la tasa de incidencia o para controlar la encefalomiелitis en los modelos experimentales de encefalomiелitis autoinmune, por ejemplo modelos de esclerosis múltiple (literaturas no de patentes 26 y 27). Zeidler et al., describieron que la administración *in vivo* de un anticuerpo contra las integrinas $\alpha 4$ fue eficaz para controlar la tasa de incidencia de la artritis por colágeno en ratones (modelos reumatoides) (literatura no de patentes 28). El efecto terapéutico de un anticuerpo contra las integrinas $\alpha 4$ en modelos de asma fue descrito por Abraham et al., y Sagara et al., (Literaturas no de patentes 21 y 30). El efecto de un anticuerpo contra las integrinas $\alpha 4$ en los modelos de enfermedades inflamatorias del intestino fue descrito por Podolsky et al., (literatura no de patentes 31). El efecto de un anticuerpo contra las integrinas $\alpha 4$ y contra el anticuerpo VCAM en modelos de diabetes dependiente de insulina fue descrito por Baron et al., (literatura no de patentes 32). Fue evidente con modelos de babuino que la restenosis de un vaso sanguíneo después de angioplastia realizada debido a arterioesclerosis puede ser inhibida por la administración del anticuerpo contra las integrinas $\alpha 4$ (literatura no de patentes 33). También se describió que las integrinas $\alpha 4$ o el anticuerpo VCAM es eficaz para inhibir el rechazo de un implante o para inhibir la metástasis de un cáncer (literaturas no de patentes 34 y 35). El efecto terapéutico de un anticuerpo contra VCAM-1 en modelos de enfermedades inflamatorias del intestino fue descrito por Sans et al., (literatura no de patentes 44).

Como se describió anteriormente, a diferencia de VCAM-1, MAdCAM-1 que es un ligando de LPAM-1 se expresa constitutivamente en vénulas endoteliales altas (HEV) en la mucosa intestinal, nódulos linfáticos mesentéricos, placa de Peyer y bazo, y participa en la migración de los linfocitos mucosales. También se sabe que el mecanismo de adhesión por LPAM-1/MAdCAM-1 no solamente tiene papeles fisiológicos en la migración de los linfocitos sino que participa también en algunos procesos patológicos. Briskin et al., describieron un aumento en la expresión de MAdCAM-1 en regiones inflamadas en tractos intestinales de pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (literatura no de patentes 36). Hanninen et al., describieron que la inducción de la expresión es observada en un tejido inflamado de la isleta de Langerhans del ratón NOD el cual es un modelo de una diabetes dependiente de insulina (literatura no de patentes 37). El hecho de que el mecanismo de adhesión por LPAM-1/MAdCAM-1 participe en la progresión de enfermedades es evidente

debido a que las condiciones de los modelos de ratón con enfermedades inflamatorias del intestino (literatura no de patentes 38) y los modelos de ratón NOD anteriormente descritos se mejoran por la administración *in vivo* del anticuerpo contra MAdCAM o el anticuerpo contra la integrina $\beta 7$ (literaturas no de patentes 39 y 40).

5 Los hechos anteriormente mencionados indican la posibilidad de que empleando el bloqueo del mecanismo de adhesión por VLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1 o LPAM-1/MAdCAM-1 por un antagonista adecuado es eficaz en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas anteriormente descritas. Con respecto a los efectos terapéuticos del (de los) antagonista(s) adecuado(s), se pueden asegurar por los modelos animales descritos en las literaturas anteriormente mencionadas o las otras literaturas, tales como las literaturas no de patentes 45 y 46. El uso del anticuerpo contra VLA-4 como antagonista de VLA-4 se describe en las literaturas de patentes 1 a 4. Los compuestos peptídicos, tales como los antagonistas de VLA-4 se describen en las literaturas de patentes 5 a 8. Los derivados de aminoácidos utilizables como antagonistas de VLA-4 se describen en las literaturas de patentes 9 a 13. El inhibidor de las integrinas $\alpha 4$ de bajo peso molecular que se puede administrar por vía oral se describe en las literaturas de patentes 14 y 15.

[Literatura de patentes 1] WO93/13798

15 [Literatura de patentes 2] WO93/15764

[Literatura de patentes 3] WO94/16094

[Literatura de patentes 4] WO95/19790

[Literatura de patentes 5] WO94/15958

[Literatura de patentes 6] WO95/15973

20 [Literatura de patentes 7] WO96/00581

[Literatura de patentes 8] WO96/06108

[Literatura de patentes 9] WO99/10312

[Literatura de patentes 10] WO99/10313

[Literatura de patentes 11] WO99/36393

25 [Literatura de patentes 12] WO99/37618

[Literatura de patentes 13] WO99/43642

[Literatura de patentes 14] WO02/16329

[Literatura de patentes 15] WO03/070709

[Literatura no de patentes 1] Shimidzu et al. Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999

30 [Literatura no de patentes 2] Butcher et al. Adv. Immunol. 72: 209-253, 1999

[Literatura no de patentes 3] Pulido et al. J. Biol. Chem. 266: 10241-10245, 1991

[Literatura no de patentes 4] Clements et al. J. Cell Sci. 107: 2127-2135, 1994

[Literatura no de patentes 5] Vonderheide et al. J. Cell Biol. 125: 215-222, 1994

[Literatura no de patentes 6] Renz et al. J. Cell Biol. 125: 1395-1406, 1994

35 [Literatura no de patentes 7] Kilger et al. Int. Immunol. 9: 219-226, 1997

[Literatura no de patentes 8] Vanderslice et al. J. Immunol. 158: 1710-1718, 1997

[Literatura no de patentes 9] Elices, Cell 60: 577-584, 1990

[Literatura no de patentes 10] Osborn et al. Cell 59: 1203-1211, 1989

[Literatura no de patentes 11] Issekutz et al. J. Exp. Med. 183: 2175-2184, 1996

40 [Literatura no de patentes 12] van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147: 4207-4210, 1991

[Literatura no de patentes 13] Morales-Ducret et al. J. Immunol. 149: 1424-1431, 1992

- [Literatura no de patentes 14] ten Hacken et al. Clin. Exp. Allergy 12: 1518-1525, 1998
- [Literatura no de patentes 15] Randolph et al. J. Clin. Invest. 104: 1021-1029, 1999
- [Literatura no de patentes 16] Takeuchi et al. J. Clin. Invest. 92: 3008-3016, 1993
- [Literatura no de patentes 17] Edwards et al. Ann. Rheum. Dis. 52: 806-811, 1993
- 5 [Literatura no de patentes 18] Steffen et al. Am. J. Pathol. 145: 189-201, 1994
- [Literatura no de patentes 19] Groves et al. J. Am. Acad. Dermatol. 29: 67-72, 1993
- [Literatura no de patentes 20] O'Brien et al. J. Clin. Invest. 92: 945-951, 1993
- [Literatura no de patentes 21] Koizumi et al. Gastroenterol. 103: 840-847, 1992
- [Literatura no de patentes 22] Nakamura et al. Lab. Invest. 69: 77-85, 1993
- 10 [Literatura no de patentes 23] Martin et al. J. Autoimmun. 9: 637-643, 1996
- [Literatura no de patentes 24] Herskowitz et al. Am. J. Pathol. 145: 1082-1094, 1994
- [Literatura no de patentes 25] Hill et al. Kidney Int. 47: 1383-1391, 1995
- [Literatura no de patentes 26] Yednock et al. Nature 356: 63-66, 1992
- [Literatura no de patentes 27] Baron et al. J. Exp. Med. 177: 57-68, 1993
- 15 [Literatura no de patentes 28] Zeidler et al. Autoimmunity 21: 245-252, 1995
- [Literatura no de patentes 29] Abraham et al. J. Clin. Invest. 93: 776-787, 1994
- [Literatura no de patentes 30] Sagara et al. Int. Arch. Allergy Immunol. 112: 287-294, 1997
- [Literatura no de patentes 31] Podolsky et al. J. Clin. Invest. 92: 372-380, 1993
- [Literatura no de patentes 32] Baron et al. J. Clin. Invest. 93: 1700-1708, 1994
- 20 [Literatura no de patentes 33] Lumsden et al. J. Vasc. Surg. 26: 87-93, 1997
- [Literatura no de patentes 34] Isobe et al. J. Immunol. 153: 5810-5818, 1994
- [Literatura no de patentes 35] Okahara et al. Cancer Res. 54: 3233-3236, 1994
- [Literatura no de patentes 36] Briskin et al. Am. J. Pathol. 151: 97-110, 1997
- [Literatura no de patentes 37] Hanninen et al. J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998
- 25 [Literatura no de patentes 38] Picarella et al. J. Immunol. 158: 2099-2106, 1997
- [Literatura no de patentes 39] Hanninen et al. J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998
- [Literatura no de patentes 40] Yang et al. Diabetes 46: 1542-1547, 1997
- [Literatura no de patentes 41] Prog. Med. 5: 2157-2161, 1985
- [Literatura no de patentes 42] Iyakuhi no kaihatu (Hirokawa Shoten) vol. 7: 163-138, 1990
- 30 [Literatura no de patentes 43] Saishin Soyakkagaku (Technomics, Inc.) Gekan: 271-298, 1999
- [Literatura no de patentes 44] Sans, M. et al. Gastroenterology 116: 874-883, 1999
- [Literatura no de patentes 45] Leone, D.R. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 305: 1150-1162, 2003
- [Literatura no de patentes 46] Kudlacz E. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 301: 747-752, 2002
- [Literatura no de patentes 47] Gordon, F.H. et al. Gastroenterology 121: 268-274, 2001

35 **Descripción de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen efecto antagonista de las integrinas $\alpha 4$.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen un efecto antagonista de las integrinas $\alpha 4$, los cuales se pueden administrar por vía oral.

Incluso otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende dichos nuevos compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un medicamento que contiene dichos nuevos compuestos.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar antagonistas de las integrinas $\alpha 4$.

- 10 Incluso un objeto adicional de la presente invención es proporcionar agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades en las cuales un proceso de adhesión dependiente de las integrinas $\alpha 4$ participa en la patología, tales como enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes.

- 15 Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades tales como preeclampsia, trastornos cerebrovasculares isquémicos (incluyendo infarto cerebral), esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, sarcoidosis, arteritis de células gigantes, uveitis, pulmón fibroide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, lesión de médula espinal, lesión traumática de cerebro, colangitis esclerosante primaria, cirrosis hepática ocasionada por hepatitis C, hepatitis crónica activa, sacroiliitis, espondilitis anquilosante, epiescleritis, iritis, uveitis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y hepatitis autoinmune.

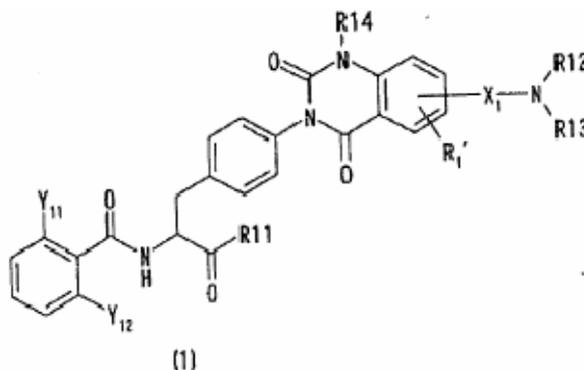
Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar agentes terapéuticos o agentes preventivos no solamente para las enfermedades anteriormente mencionadas, sino también para las enfermedades en las cuales las integrinas $\alpha 4$ tienen el potencial de participar en la patología.

- 25 Incluso un objeto adicional de la presente invención es proporcionar métodos para producir los nuevos compuestos anteriormente mencionados y sus productos intermedios de síntesis.

- 30 Con el fin de resolver los problemas anteriormente descritos, los inventores han sintetizado diversos derivados de fenilalanina y han encontrado que los nuevos derivados de fenilalanina específicos tienen una excelente actividad antagonista de las integrinas $\alpha 4$ en presencia de suero y que su eliminación total del cuerpo es baja. Los inventores han encontrado también que los nuevos derivados de fenilalanina específicos muestran una elevada área bajo la curva de concentración en plasma sanguíneo-tiempo (AUC) y una alta biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. También encontraron que dichos derivados tienen una excelente actividad antagonista *in vivo* de las integrinas $\alpha 4$ cuando se administran por vía oral. La presente invención ha sido finalizada basándose en este hallazgo. La finalización de la presente invención hace posible disminuir su dosificación y número de dosis.

Concretamente, la presente invención es como sigue:

- 35 [1] Un derivado de fenilalanina de la siguiente fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



- 40 en donde R11 representa un grupo hidroxilo, un grupo isopropiloxi, un grupo morfolinoetiloxi o un grupo benciloxi que puede estar sustituido con grupo(s) metilo o grupo(s) metoxi, R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acetilo o un grupo metiloxicarbonilo, o N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo en los cuales la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R14 representa un grupo metilo o un grupo etilo,

R₁' representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,

5 X₁ representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)-, -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)CH(R1d)-, -N(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, -OCH(R1a)CH(R1b)-, -OCH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)- o 1,3-pirrolidinileno, en donde R1a, R1b, R1c y R1d representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

Y₁₁ e Y₁₂ representan cualquiera de las combinaciones (Cl, Cl), (Cl, Me), (Cl, F), (F, F) y (F, Me).

[2] Una composición farmacéutica que comprende un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 [3] Un antagonista de las integrinas $\alpha 4$ que comprende un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] para uso en medicina.

[4] Un agente para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias en las cuales el proceso de adhesión dependiente de las integrinas $\alpha 4$ participa en la patología, que comprende como ingrediente activo un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1].

15 [5] Un agente para uso en el tratamiento o prevención de artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes, que comprende como ingrediente activo un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1].

Mejor modo de realizar la invención

20 Un "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" es un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclica. Sus Ejemplos son grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo *sec*-butilo, grupo *terc*-butilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo ciclobutilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo hexilo, grupo 1-metil-butiloxi, grupo 1,1-dimetil-propilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo. Adicionalmente, un "grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono" es un grupo de cadena lineal o ramificada e indica un grupo metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Un "grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" indica aquellos en los que una parte alquilo es una cadena lineal, ramificada o cíclica. Sus ejemplos son grupos metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, 1-metil-butiloxi, 1,1-dimetil-propiloxi, 2-metil-butiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1-metil-pentiloxi, 1,1-dimetil-butiloxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

30 Un "grupo alcoxilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono" indica aquellos en los que una parte alquilo es una cadena lineal, ramificada o cíclica. Sus ejemplos son grupos etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, 1-metil-butiloxi, 1,1-dimetil-propiloxi, 2-metil-butiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1-metil-pentiloxi, 1,1-dimetil-butiloxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

35 Un "grupo alcoxilo ramificado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono" indica aquellos en los que una parte alquilo es una cadena ramificada o cíclica. Estos pueden estar sustituidos con un grupo metoxi o un grupo hidroxilo. Sus ejemplos son grupos isopropiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi, 1-metil-butiloxi, 1,1-dimetil-propiloxi, 2-metil-butiloxi, neopentiloxi, 1-metil-pentiloxi, 1,1-dimetil-butiloxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. Entre éstos son preferibles un grupo isopropiloxi, un grupo *sec*-butiloxi, un grupo 1-metil-butiloxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo ciclohexiloxi, y es particularmente preferible un grupo isopropiloxi.

40 En un "grupo alquinilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono", el(los) átomo(s) de carbono que tiene uno varios radicales libres no se limita(n) a uno o varios átomos SP. Sus ejemplos son los grupos 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo y 2-pentinilo.

Un "grupo cicloalquilmetilo que tiene de 4 a 6 átomos de carbono" indica los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

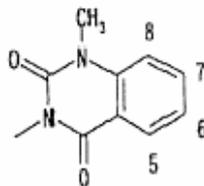
45 Un "grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono" indica los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un "grupo piperazinilo en el cual la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono" indica los grupos piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-etilpiperazinilo, N-propilpiperazinilo y N-isopropilpiperazinilo.

50 En un "anillo de piperazina en el que la posición primera y/o cuarta pueden estar sustituidas con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono", uno o varios sustituyentes en el nitrógeno de su posición primera y/o cuarta pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos de la combinación de los sustituyentes son (H, H), (H, Me),

(H, Et), (H, Pr), (H, isoPr), (Me, Me), (Me, Et), (Me, Pr), (Me, isoPr), (Et, Et), (Et, Pr), (Et, isoPr), (Pr, Pr), (Pr, isoPr) e (isoPr, isoPr).

Las posiciones quinta, sexta, séptima y octava de un anillo de quinazolindiona se indican en la siguiente fórmula:



5 -CO-R11, en la fórmula (1) de la presente invención indica un grupo carboxilo o un grupo carboxilo en una modificación del profármaco que se convierte en un grupo carboxilo *in vivo*. Es decir, R11 indica un grupo hidroxilo o un grupo que se sustituye por un grupo hidroxilo *in vivo*. Los ejemplos concretos de un grupo carboxilo en una modificación del profármaco se describen, por ejemplo, en las literaturas no de patentes 41 a 43.

10 Se puede considerar que el derivado de fenilalanina de la fórmula (1) tiene isómeros ópticos y los compuestos indicados en la presente invención incluyen todos los dichos isómeros ópticos. Adicionalmente, tanto los compuestos formados por un solo isómero óptico y la mezcla de varios isómeros ópticos están incluidos en los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, con respecto a la estereoquímica de la porción de fenilalanina explícitamente indicada en la fórmula (1), es preferible la forma L.

15 Se puede considerar que el derivado de fenilalanina de la fórmula (1) tiene diaestereoisómeros, y el diaestereoisómero y la mezcla de diaestereoisómeros están incluidos en los compuestos de la presente invención. Cuando el derivado de fenilalanina de la fórmula (1) de la presente invención incluye un átomo del hidrógeno móvil, se puede considerar que el derivado de fenilalanina de la fórmula (1) de la presente invención incluye una variedad de formas tautómeras y los compuestos indicados en la presente invención incluyen dichas formas tautómeras.

Ejemplos preferibles de cada signo en la fórmula (1)

20 [1] R11 es preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo isopropiloxi o un grupo benciloxi. Entre estos son particularmente preferibles un grupo hidroxilo y un grupo isopropiloxi.

Un grupo alquilo en R12 y R13 es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

R12 es preferiblemente un átomo del hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y particularmente de manera preferible un grupo metilo o un grupo etilo.

25 R13 es preferiblemente un átomo del hidrógeno o un grupo metilo, y particularmente de manera preferible un átomo del hidrógeno.

Entre los anteriormente mencionados, N(R12)R13 es preferiblemente un grupo dimetilamino, un grupo etilamino o un grupo metilamino, o N(R12)R13 es también preferiblemente un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 4-morfolinilo.

30 R14 es preferiblemente un grupo metilo.

R₁' es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor y particularmente de manera preferible un átomo del hidrógeno.

La posición de los sustituyentes de R₁' es preferiblemente la posición sexta o séptima de un anillo de quinazolindiona.

35 X₁ es preferiblemente -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)-, -N(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, -OCH(R1a)CH(R1b)- o 1,3-pirrolidinileno, y particularmente de manera preferible -CH₂-.

La posición de los sustituyentes de X₁ es preferiblemente la posición sexta, séptima u octava de un anillo de quinazolindiona y más preferiblemente su posición sexta o séptima, y particularmente de manera preferible su posición sexta.

40 R1a, R1b, R1c y R1d son preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Tanto Y₁₁ como Y₁₂ son preferiblemente un átomo de cloro.

[2] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo, un grupo isopropiloxi, un grupo morfolinoetiloxi o un grupo benciloxi que puede estar sustituido con uno o varios grupos metilo o uno o varios grupos metoxi, un grupo

alquilo en R12 y R13 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y X₁ representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)-, -N(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, -OCH(R1a)CH(R1b)- o 1,3-pirrolidinileno.

5 [3] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [2] anterior, en donde en la fórmula (1), X₁ representa -CH(R1a)-, -CH₂CH₂-, -N(R1a)CH₂CH₂-, o 1,3-pirrolidinileno, en donde R1a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

[4] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [3] anterior, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo en los cuales la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

[5] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [3] anterior, en donde, en la fórmula (1),

R12 representa un grupo metilo o un grupo etilo,

R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o

15 N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 4-morfolinilo,

R14 representa un grupo metilo,

R₁' representa un átomo de hidrógeno,

X₁ representa -CH₂-, que está localizado en posición sexta, séptima u octava del anillo de quinazolindiona, y

Y₁₁ e Y₁₂ representan cualquiera de las combinaciones (Cl, Cl), (Cl, Me), (Cl, F), (F, F) y (F, Me).

20 Además, se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [5] anterior, en donde en la fórmula (1), tanto Y₁₁ como Y₁₂ representan un átomo de cloro.

[6] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [3] anterior, en donde en la fórmula (1), R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

X₁ representa -CH₂-, que está localizado en la posición sexta, séptima u octava del anillo de quinazolindiona, e

25 Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación de (Cl, Cl).

[7] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [6] anterior, en donde en la fórmula (1), R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y

X₁ representa -CH₂-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona.

30 [8] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [6] anterior, en donde en la fórmula (1), R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y

X₁ representa -CH₂-, que está localizado en la posición séptima del anillo de quinazolindiona.

[9] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [3] anterior, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un grupo metilo o un grupo etilo,

R14 representa un grupo metilo,

35 R₁' representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, que está localizado en la posición sexta o séptima del anillo de quinazolindiona,

X₁ representa -N(CH₃)CH₂CH₂- o 1,3-pirrolidinileno, que está localizado en la posición sexta o séptima del anillo de quinazolindiona, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación de (Cl, Cl).

40 [10] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [2] anterior, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 4-morfolinilo,

R14 representa un grupo metilo o un grupo etilo,

45 R₁' representa un átomo de hidrógeno,

X_1 representa $-\text{OCH}(\text{R}1\text{a})\text{CH}(\text{R}1\text{b})-$, en donde R1a y R1b representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, e

Y_{11} e Y_{12} representan una cualquiera de las combinaciones de (Cl, Cl), (Cl, Me), (Cl, F), (F, F) y (F, Me).

5 [11] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [10] anterior, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

R14 representa un grupo metilo, e

Y_{11} e Y_{12} representan la combinación de (Cl, Cl).

10 [12] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o

15 $\text{N}(\text{R}12)\text{R}13$ representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo en los que la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R14 representa un grupo metilo,

R_1' representa un átomo de hidrógeno,

20 X_1 representa $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})-$, $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})\text{CH}(\text{R}1\text{b})-$, $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})\text{CH}(\text{R}1\text{b})\text{CH}(\text{R}1\text{c})-$, u $-\text{OCH}(\text{R}1\text{a})\text{CH}(\text{R}1\text{b})-$, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa un átomo de hidrógeno, e

Y_{11} e Y_{12} representan n la combinación de (Cl, Cl).

[13] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

25 R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

R14 representa un grupo metilo,

R_1' representa un átomo de hidrógeno,

X_1 representa $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})-$ o $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})\text{CH}(\text{R}1\text{b})-$, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a y R1b representa un átomo de hidrógeno, e

30 Y_{11} e Y_{12} representan la combinación de (Cl, Cl).

[14] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

R13 representa un átomo de hidrógeno,

35 R14 representa un grupo metilo,

R_1' representa un átomo de hidrógeno,

X_1 representa $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})-$, $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})\text{CH}(\text{R}1\text{b})-$ o $-\text{CH}(\text{R}1\text{a})\text{CH}(\text{R}1\text{b})\text{CH}(\text{R}1\text{c})-$, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa un átomo de hidrógeno, e

Y_{11} e Y_{12} representan la combinación de (Cl, Cl).

40 [15] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un grupo metilo o un grupo etilo,

R13 representa un átomo de hidrógeno,

R14 representa un grupo metilo,

R₁' representa un átomo de hidrógeno,

5 X₁ representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)- o -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa un átomo de hidrógeno, e

Y₁₁ e Y₁₂ representa la combinación de (Cl, Cl).

[16] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

10 R12 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isobutilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilo, un grupo *sec*-butilo o un grupo isopentilo.

R13 representa un átomo de hidrógeno,

R14 representa un grupo metilo,

R₁' representa un átomo de hidrógeno,

15 X₁ representa -CH(R1a)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde R1a representa un átomo de hidrógeno, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación de (Cl, Cl).

[17] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

20 R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o

N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo en los que la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R14 representa un grupo metilo,

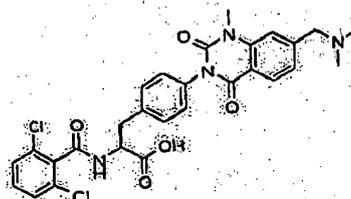
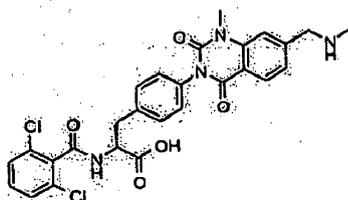
25 R₁' representa un átomo de hidrógeno,

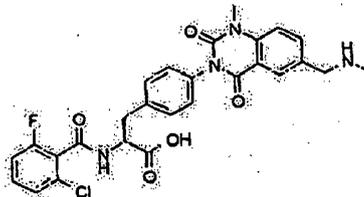
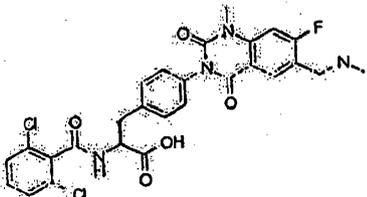
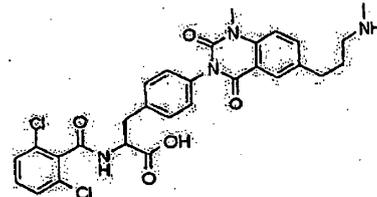
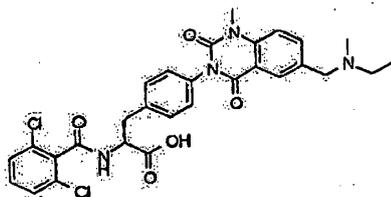
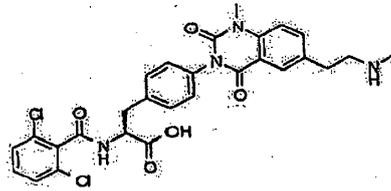
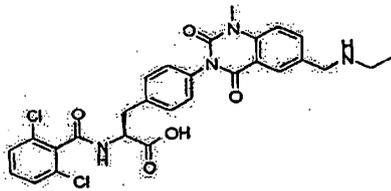
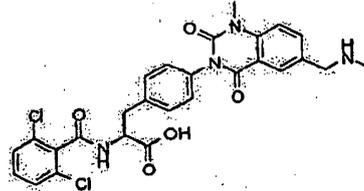
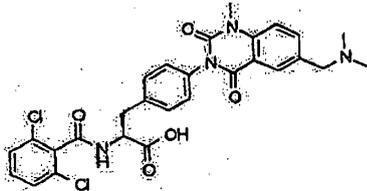
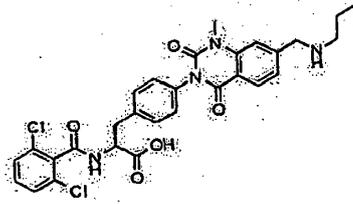
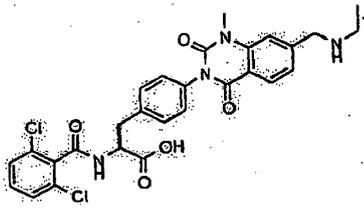
X₁ representa -O-CH(R1a)CH(R1b)- u -O-CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, e

Y₁₁ e Y₁₂ representa, la combinación de (Cl, Cl).

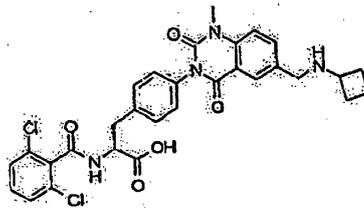
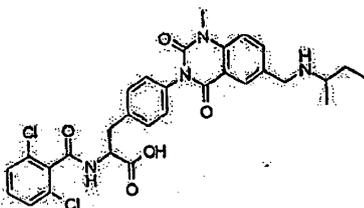
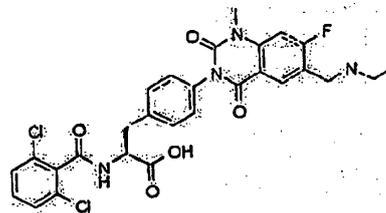
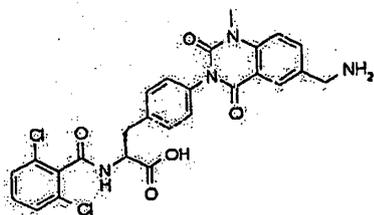
30 [18] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [17] anteriores, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo isopropiloxi,

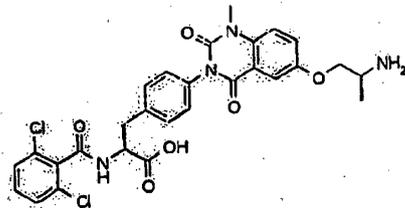
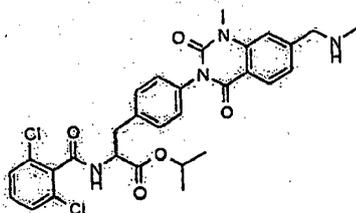
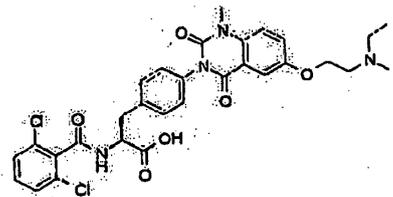
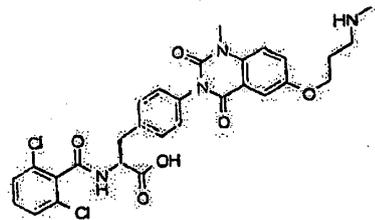
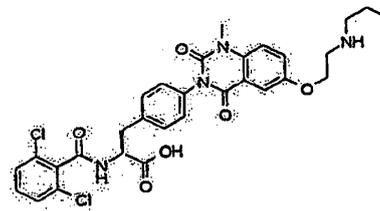
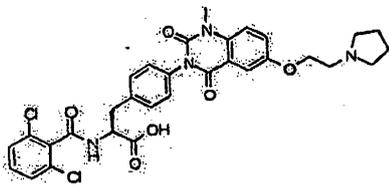
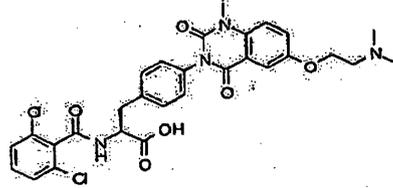
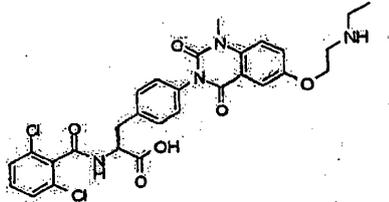
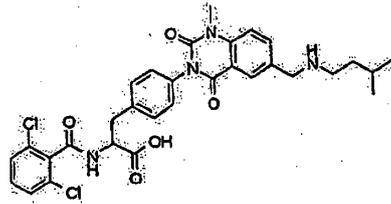
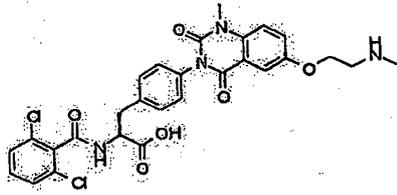
[19] Se prefieren los derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con [1] anterior representados por las siguientes fórmulas:



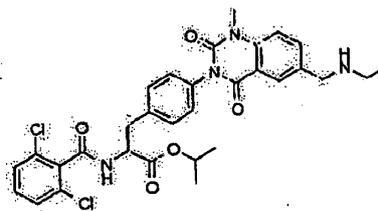
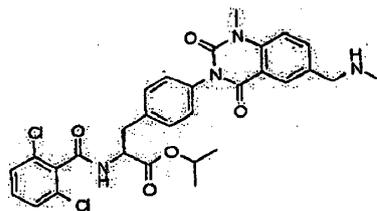
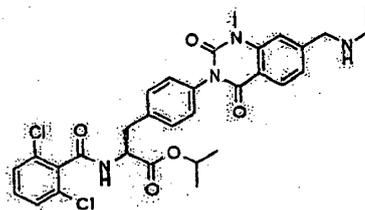
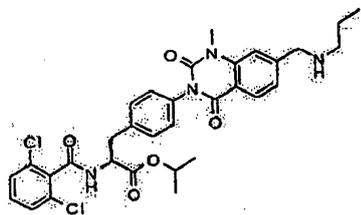


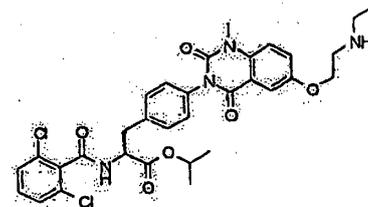
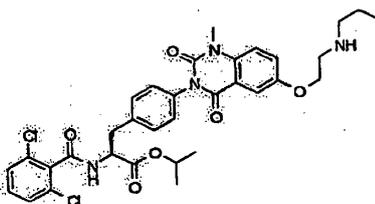
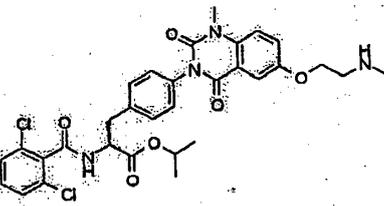
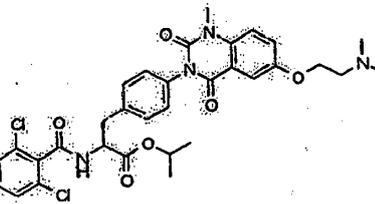
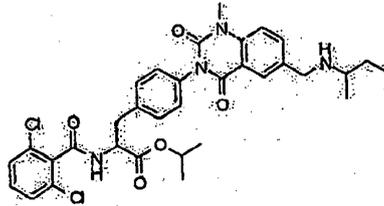
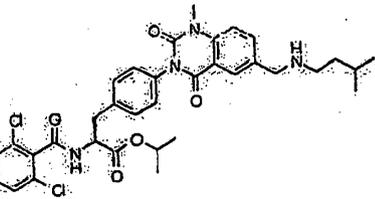
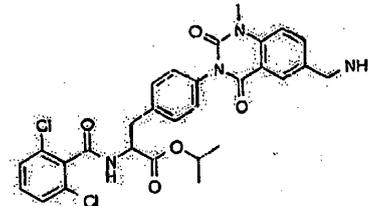
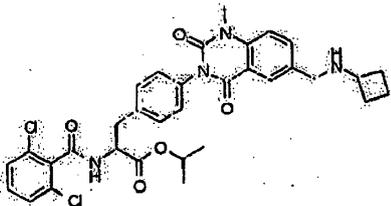
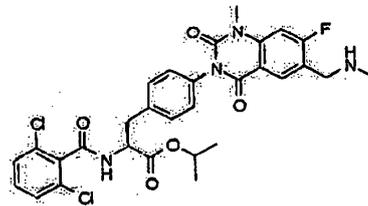
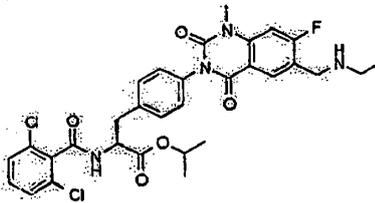
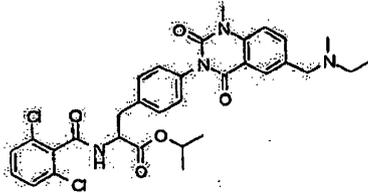
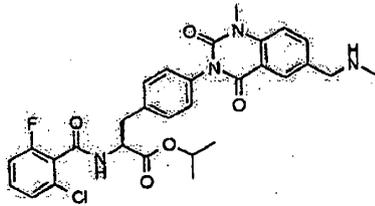
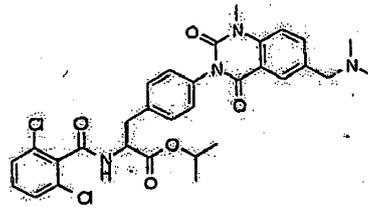
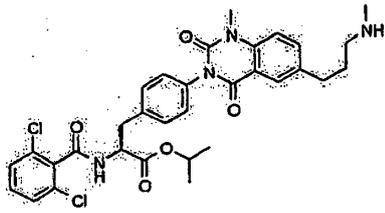
5





5





5

resto de grupo hidroxilo introducido por metabolismo.

5 Los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto antagonista contra la adhesión de células vía integrinas $\alpha 4$ y una excelente biodisponibilidad y duración después de la administración por vía oral. Además, tienen una excelente duración incluso por administración parenteral. Estas características reflejan una excelente afinidad por las integrinas $\alpha 4$, unión a las proteínas plasmáticas, solubilidad, eliminación hepática, eliminación total del cuerpo o permeabilidad de la membrana del tracto intestinal.

Especialmente, puesto que los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista de las integrinas $\alpha 4$ incluso en presencia de proteínas plasmáticas, puede ser eficaz una baja dosificación del compuesto de la presente invención cuando se administran *in vivo*.

10 Además, la eliminación total del cuerpo de los compuestos de la presente invención es baja y, por lo tanto, tienen un excelente perfil prolongado en el plasma sanguíneo. Estas características hacen posible disminuir su dosificación y el número de dosis. Además, se puede mantener el nivel en plasma sanguíneo de los compuestos de la presente invención y por lo tanto puede ser inhibida eficazmente la adhesión de células vía las integrinas $\alpha 4$.

15 Los compuestos de la presente invención tienen una permeabilidad de membrana elevada, y una alta área bajo la curva de concentración en plasma sanguíneo-tiempo (AUC) y alta biodisponibilidad cuando se administran por vía oral.

Además, los compuestos de la presente invención tienen una excelente seguridad.

Particularmente, el compuesto de la fórmula (1) presenta una alta solubilidad y es útil.

20 Por lo tanto, los nuevos derivados de fenilalanina de la presente invención y sus sales proporcionan excelentes antagonistas de las integrinas $\alpha 4$ y agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades en las cuales el proceso de adhesión dependiente de las integrinas $\alpha 4$ participa en la patología, tales como enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes

25 Estos compuestos también proporcionan agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades tales como preeclampsia, trastornos cerebrales isquémicos (incluyendo infarto cerebral), esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, sarcoidosis, arteritis de células gigantes, uveitis, pulmón fibroide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, colangitis esclerosante primaria, cirrosis hepática ocasionada por hepatitis C, hepatitis crónica activa, sacroiliitis, espondilitis anquilosante, episcleritis, iritis, uveitis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y hepatitis autoinmune.

30 Además, dichos compuestos proporcionan agentes terapéuticos o agentes preventivos no solamente para las enfermedades anteriormente mencionadas, sino también para las enfermedades en las cuales las integrinas $\alpha 4$ tienen el potencial de participar en la patología.

35 La dosis de los compuestos de la presente invención o sus sales utilizada para el fin anteriormente descrito varía dependiendo del compuesto utilizado, el efecto terapéutico deseado, el método de administración, el período de tratamiento, y la edad y el peso del paciente. La dosis es usualmente de 1 μg a 5 g al día para adultos en la administración por vía oral, y de 0,01 μg a 1 g al día para adultos en la administración parenteral (por ejemplo, por las vías intravenosa, subcutánea, intramuscular, supositorio, enema de bario, pomada, parche adhesivo a la piel, sublingual, y gotas oculares).

Los compuestos de la presente invención tienen una alta estabilidad en solución ácida o alcalina y son útiles puesto que es posible aplicarlos en diversas formas farmacéuticas.

45 Los compuestos de la presente invención o sus sales se administran tal cual o en forma de diversas composiciones farmacéuticas que tienen un vehículo farmacéuticamente aceptable para los pacientes.

50 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diversos materiales vehículos orgánicos o inorgánicos de uso común como materiales para preparación de fármacos. Sus ejemplos son diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, polímeros soluble en agua y sales inorgánicas básicas en las preparaciones sólidas; y disolventes, agentes solubilizantes, agentes de puesta en suspensión, agentes para formación de soluciones isotónicas, agentes tampones y agentes relajantes en solución de líquidos. Además, se pueden utilizar aditivos, si es necesario, tales como agentes antisépticos, sustancias antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes formadores de espuma y materiales de fragancia.

Las formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas son, por ejemplo, comprimidos, polvos, píldoras, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, comprimidos recubiertos con azúcar, depósitos, jarabes, agentes de

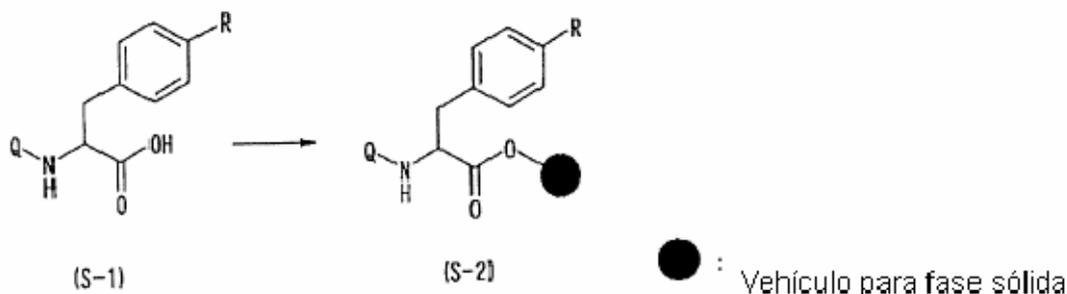
puesto en suspensión, emulsiones, trociscos, agentes sublinguales, parches adhesivos a la piel, agentes disgregantes orales (comprimidos), agentes respiratorios, enema de bario, pomadas, parches adhesivos a la piel, adhesivos y gotas oculares. Estas formas se pueden preparar con coadyuvantes de la preparación por un método habitual.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden producir por métodos de uso común en el campo técnico de preparación y, por ejemplo, por los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa. Los métodos de preparación se describen con detalle a continuación.

Por ejemplo, cuando se preparan los compuestos de la presente invención como preparaciones orales, también se añaden diluyentes y, si es necesario, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes. A continuación se se da forman, por ejemplo, por comprimidos, polvos, píldoras, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, comprimidos recubiertos con azúcar, depósitos, jarabes, agentes de puesta en suspensión, emulsiones, trociscos, agentes sublinguales, agentes disgregantes orales (comprimidos) y agentes respiratorios por métodos habituales. Como diluyentes, se utilizan, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol y celulosa cristalina; como aglutinantes, se utilizan, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), etilcelulosa, metilcelulosa, goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón y polivinilpirrolidona; como agentes disgregantes se utilizan, por ejemplo, almidón, agar-agar, gelatina en polvo, celulosa cristalina, carbonato de calcio, hidrógenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrano y pectina; como lubricantes se utilizan estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado y similares; se utilizan materiales que pueden ser añadidos a los fármacos como agentes colorantes; y como agentes aromatizantes, por ejemplo, polvo de cacao, mentol, ácido aromático, aceite de menta, borneol y polvo de canela. Estos comprimidos o gránulos se pueden recubrir, si es necesario, con azúcar, gelatina y similares.

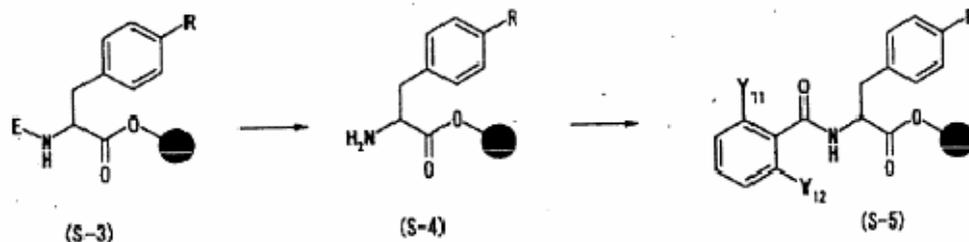
Quando se preparan agentes inyectables, también se añaden agentes tampones ajustadores de pH, agentes, agentes estabilizantes y conservantes, si es necesario, y a continuación se preparan por métodos habituales en forma de agentes para administración por vías subcutánea, intramuscular e intravenosa.

25 Los derivados de fenilalanina (1) de la presente invención se pueden producir, por ejemplo, por los métodos descritos a continuación.



Se carga un ácido carboxílico adecuadamente protegido (S-1) en una resina por un método usual. El sustituyente Q del ácido carboxílico (S-1) tiene una estructura 2-Y₁₁-6-Y₁₂-Ph-CO como se describió anteriormente con referencia a la fórmula (1), es un sustituyente que se puede convertir en 2-Y₁₁-6-Y₁₂-Ph-CO en cualquier etapa de la síntesis o es un grupo protector de un grupo amino. El sustituyente R del ácido carboxílico (S-1) tiene una estructura de un sustituyente que se pueden convertir en NH₂ o una forma adecuadamente protegida del grupo NH₂.

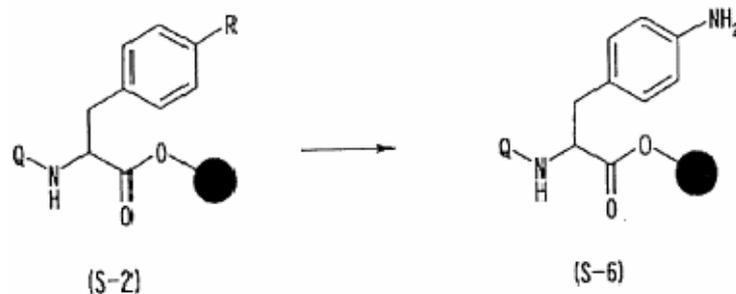
En cuanto a las condiciones de la reacción de carga, la reacción se puede llevar a cabo usando, si es necesario, un aditivo adecuado, tal como HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBT (1-hidroxibenzotriazol) o DMAP (dimetilaminopiridina) y un agente de condensación, tal como DIC (diisopropilcarbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida) o EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, DMF (N,N-dimetilformamida) o NMP (N-metil-2-pirrolidona). Por ejemplo, cuando se utiliza resina de Wang, la reacción se lleva a cabo en presencia de DIC y DMAP en DMF obteniéndose un éster (S-2).



40 Cuando Q es, por ejemplo, un grupo protector E (S-3) de un grupo amino, el grupo protector se puede eliminar

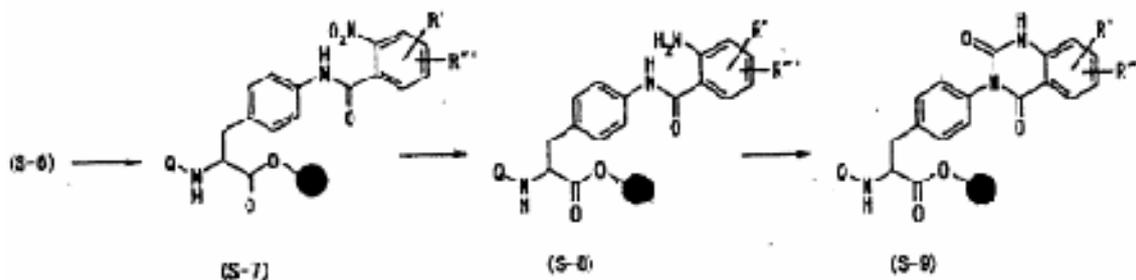
dependiendo del grupo protector E en condiciones adecuadas obteniéndose la amina (S-4). Por ejemplo, en el caso en el que se usa el grupo Fmoc (grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo) como E, el grupo protector se puede eliminar con una base, tal como piperidina, en un disolvente, tal como DMF. La amida (S-5) se puede obtener haciendo reaccionar la amina (S-4) con un ácido carboxílico adecuado usando un agente de condensación, tal como DIC y, si es necesario, un aditivo adecuado, tal como HOAT o HOBT en un disolvente orgánico, tal como DMF, NMP o diclorometano. La amida (S-5) también se puede obtener haciendo reaccionar un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base.

5



10

El éster (S-2) se puede cambiar a una amina (S-6) en condiciones adecuadas dependiendo del sustituyente R. Por ejemplo, cuando se usa un grupo nitró como R, el éster (S-2) se puede cambiar a la amina (S-6) en presencia de un agente reductor, tal como SnCl_2 o sus hidratos en un disolvente, tal como NMP, DMF o etanol. En el caso de una amina protegida con el grupo Fmoc (grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo) (FmocNH), el grupo protector se puede eliminar con una base, tal como piperidina en un disolvente, tal como DMF obteniéndose la amina (S-6).



15

Una quinazolidiona (S-9) se puede sintetizar por el siguiente método. En primer lugar, se puede obtener una amida (S-7) haciendo reaccionar la amina (S-6) con un haluro del ácido benzoico que tiene un grupo nitró en la posición orto en presencia de la base 2,6-lutidina en un disolvente, tal como NMP, o haciéndola reaccionar con un ácido carboxílico que tenga un grupo nitró en la posición orto activado usando un agente de condensación, tal como DIC y, si es necesario, un aditivo adecuado, tal como HOAT o HOBT en un disolvente orgánico, tal como DMF, NMP o diclorometano. A continuación, se obtiene una amina (S-8) reduciendo el grupo nitró con SnCl_2 o sus hidratos y se en cicliza con reactivos, tales como CDI (carbonildiimidazol), trifosgeno o p-nitrofenilcloroformiato obteniéndose la quinazolidiona (S-9).

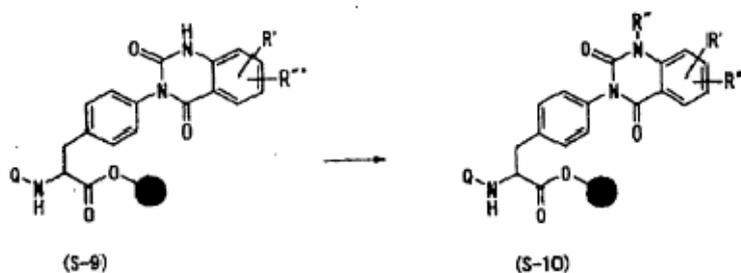
20

25

Como otros métodos de síntesis, la quinazolidiona (S-9) también se puede obtener por el siguiente método. En primer lugar, se puede obtener una amida (S-8) haciendo reaccionar la amina (S-6) con un ácido carboxílico que tenga un grupo amino en la posición orto activado usando un agente de condensación, tal como DIC y, si es necesario, un aditivo adecuado tal como HOAT o HOBT en un disolvente orgánico, tal como DMF, NMP o diclorometano. A continuación se cicliza una amida (S-8) por el mismo proceso anteriormente mencionado obteniéndose la quinazolidiona (S-9).

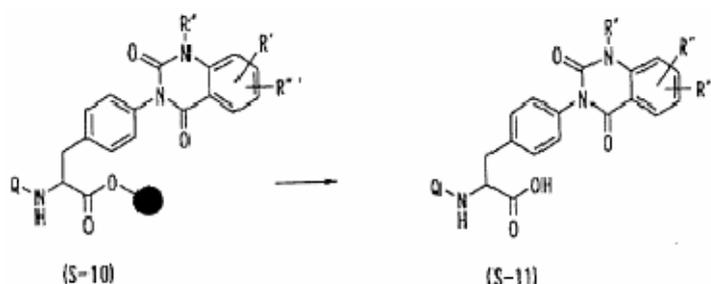
30

Los sustituyentes R' y R'' en las fórmulas (S-7) a (S-9) son grupos que resultan de derivados del ácido benzoico utilizados en la reacción anteriormente mencionada. Son $R1'$ o $-X_1-N(R12)R13$ descritos en la fórmula (1), o grupos que se pueden convertir en $R1'$ o $X_1-N(R12)R13$ en cualquier etapa de la síntesis.



En la fórmula (S-10), los compuestos en donde R'' está representado por un grupo metilo se pueden obtener por reacción de Mitsunobu con la quinazolinodiona (S-9) utilizando metanol, ácido diisopropilazodicarboxílico y similares. También se pueden obtener haciendo reaccionar yoduro de metilo en presencia de una base, tal como carbonato de potasio.

5



El éster (S-10) así obtenido se escinde de una resina en condiciones adecuadas obteniéndose un ácido carboxílico (S-11).

Por ejemplo, cuando se utiliza la resina de Wang, en el éster (S-10), cada uno de Q, R' , R'' y R''' se convierten, si es necesario, en $2-Y_{11}-6-Y_{12}-Ph-CO$, $-X_1-N(R_{12})R_{13}$, un grupo metilo o R_1' , o grupos que se convierten en $2-Y_{11}-6-Y_{12}-Ph-CO$, $-X_1-N(R_{12})R_{13}$, un grupo metilo o R_1' en las condiciones de eliminación de la resina. A continuación, el éster (S-10) se trata con una solución ácida que incluye TFA (ácido trifluoroacético) obteniéndose una solución del ácido carboxílico (1:R1=OH) en donde en la fórmula (1), R1 está representado por un grupo hidroxilo. Además, el ácido carboxílico puro (1:R1=OH) se puede obtener aplicando métodos de aislamiento y purificación muy conocidos, tales como concentración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, HPLC y recristalización hasta el ácido carboxílico así obtenido (1:R1=OH).

15

Además, el ácido carboxílico (1:R1=OH) también se puede obtener aplicando los métodos de síntesis en fase sólida al método en fase de líquidos, en donde se selecciona un grupo protector adecuado y se utilizan métodos de aislamiento y purificación muy conocidos.

En el ácido carboxílico (S-11), cada uno de Q, R' , R'' y R''' representan $2-Y_{11}-6-Y_{12}-Ph-CO$, $-X_1-N(R_{12})R_{13}$, un grupo metilo o R_1' , o grupos que se pueden convertir en $2-Y_{11}-6-Y_{12}-Ph-CO$, $-X_1-N(R_{12})R_{13}$, un grupo metilo o R_1' en procesos subsiguientes. El grupo carboxilo en la fórmula (S-11) se puede convertir en el grupo $-CO-R_{11}$ (en donde R_{11} representa un grupo isopropiloxi) por una esterificación muy conocida. Más concretamente, los métodos son como sigue.

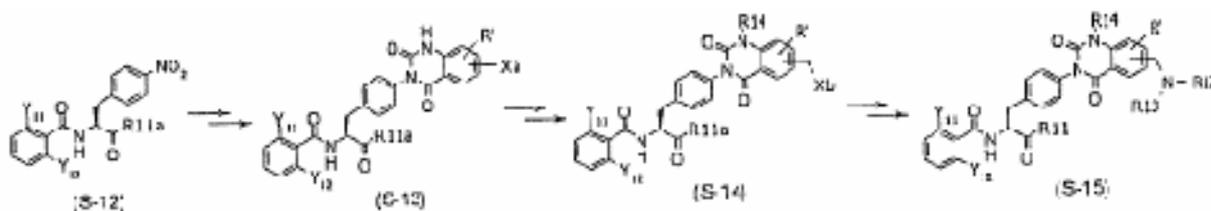
El grupo carboxilo se trata con un alcohol adecuado en condiciones de deshidratación bajo un catalizador ácido; se trata con agentes O-alkilantes, tales como un haluro de alquilo en presencia una base o un ácido, si es necesario; se trata con un alcohol adecuado en presencia de una base, si es necesario, después de su conversión en haluro ácido con cloruro de tionilo y similares; más concretamente, se trata con, por ejemplo, cloroformiato de etilo en presencia de una base para convertirlo en anhídrido de ácido. A continuación, la sustancia de reacción se trata con un alcohol adecuado, si es necesario, en presencia de una base. Además, también se trata con un alcohol adecuado en presencia de un agente de condensación, tal como dicitohexilcarbodiimida y un catalizador, tal como dimetilaminopiridina, si es necesario.

30

Después de estos procesos, los compuestos de la presente invención (1:R1 es un grupo alcoxilo) se pueden obtener por conversión de Q, R' , R'' y R''' , si es necesario.

En la fórmula (1), por ejemplo, un compuesto (S-15) en donde X_1 representa CH_2 se puede sintetizar como sigue. En la fórmula, R_{11a} representa R_{11} o grupos funcionales que se pueden convertir en R_{11} en cualquier etapa de la síntesis.

35



Se puede obtener un compuesto nitro (S-12), que es una materia prima, por ejemplo, por el procedimiento de síntesis, tal como el de éste isopropílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-3-(4-nitrofenil)propiónico en el Proceso 1 del Ejemplo de referencia 4. El compuesto nitro (S-12) se reduce a un compuesto de anilina haciéndolo reaccionar con SnCl_2 , la reacción de hidrogenación en presencia de catalizadores metálicos y similares. Más concretamente, se pueden obtener los compuestos correspondientes de anilina, por ejemplo, por el procedimiento de síntesis, tal como el de éster isopropílico del ácido (S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-3-(4-aminofenil)propiónico en el Proceso 2 del Ejemplo de referencia 4. Después de condensar los compuestos de anilina así obtenidos y un ácido antranílico sustituido con Xa (Xa representa un átomo de halógeno, un grupo triflato y similares) usando uno o varios agentes de condensación adecuados, se realiza la ciclización por reactivos, tales como CDI (carbonildiimidazol), cloroformiato de etilo y trifosgeno obteniéndose (S-13). Otros métodos para la obtención de (S-13) son como sigue: los compuestos de anilina anteriormente mencionados se hacen reaccionar con cloruro del ácido 2-nitrobenzoico sustituido con Xa en presencia de una base adecuada; y a continuación, un grupo nitro se reduce por SnCl_2 , la reacción de hidrogenación en presencia de catalizadores metálicos y similares y se cicliza por reactivos tales como CDI, cloroformiato de etilo y trifosgeno. El otro método adicional para la obtención de (S-13) es como sigue: se forma el enlace de urea entre los compuestos de anilina anteriormente mencionados y el éster de un ácido antranílico sustituido con Xa usando CDI, cloroformiato de etilo, trifosgeno y similares; y a continuación, la mezcla de reacción se cicliza haciéndolo reaccionar con una base adecuada, si es necesario. A continuación, R14 se introduce por métodos tales como la reacción del compuesto (S-13) con haluro de alquilo en presencia de una base adecuada, y la reacción de Mitsunobu utilizando alcohol. A continuación, Xa se convierte en un ácido carboxílico por, por ejemplo, por una reacción de conversión que utiliza un catalizador de paladio y monóxido de carbono. El ácido carboxílico se convierte en un compuesto de alcohol (S-14, Xb = OH) por un método, tal como una reacción reductora vía el anhídrido de ácido mixto. Además, Xb se convierte en un grupo eliminable (Xb = un grupo halógeno, un grupo triflato, un grupo mesilato, un grupo tosilato, etc.) utilizando un haluro de ácido, haluro de sulfonilo, haluro de tionilo, haluro de fosforilo adecuados y similares. A continuación, la reacción de sustitución se lleva a cabo utilizando una amina adecuadamente sustituida obteniéndose el compuesto objeto (S-15).

La presente invención proporciona compuestos que tienen una actividad antagonista de las integrinas $\alpha 4$ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades en los cuales el proceso de adhesión dependiente de las integrinas $\alpha 4$ participa en la patología, tales como enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes.

Los presentes compuestos también son útiles para el tratamiento o prevención de preeclampsia, trastornos cerebrovasculares isquémicos (incluyendo infarto cerebral), esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, sarcoidosis, arteritis de células gigantes, uveitis, pulmón fibroide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, lesión de médula espinal, lesión traumática de cerebro, colangitis esclerosante primaria, cirrosis hepática ocasionada por hepatitis C, hepatitis crónica activa, sacroiliitis, espondilitis anquilosante, episcleritis, iritis, uveitis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y hepatitis autoinmune. Además, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento o prevención no solamente de las enfermedades anteriormente mencionadas sino también para las enfermedades en las cuales las integrinas $\alpha 4$ tienen el potencial de participar en la patología.

[Ejemplos]

Los siguientes Ejemplos ilustrarán adicionalmente la presente invención, los cuales solamente son realizaciones preferidas de la invención y no significan que limitan la invención.

En los siguientes Ejemplos, aunque no se describen las sales de los compuestos deseados, éstos se obtuvieron como sales del ácido trifluoroacético (TFA) en el caso de los compuestos que son capaces de formar sus sales con TFA. Esto es debido a que los compuestos deseados se obtuvieron purificándolos con un disolvente que contenía 0,1% de TFA y liofilizándolos en el proceso final.

50

Ejemplo 1 (de referencia). Síntesis de un compuesto de la siguiente fórmula (E-1) de la Tabla 1, en la que R es morfolinilo

Proceso 1. Carga en la resina

5 A la resina de Wang (1,2 mmol/g, 19,3 g) se añadieron Fmoc-Phe(4-nitro)-OH (25 g), DIC (8,9 mL), DMAP (281 mg) y DMF (193 mL) y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de DMF, metanol y diclorometano. Para llevar a cabo la protección de un grupo hidroxilo que no ha reaccionado en la resina, ésta se trata con anhídrido acético (19,6 mL), piridina (16,8 mL) y DMF (193 mL) durante 2 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno con DMF, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

10 Proceso 2. Eliminación del grupo Fmoc

A la resina obtenida en el Proceso 1 se añadió una solución en DMF de piperidina al 20% (200 mL) y se hizo reaccionar durante 15 minutos. La mezcla de reacción se hizo reaccionar adicionalmente con una solución en DMF de piperidina al 20% (200 mL) durante 15 minutos. Después de la eliminación del disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

15 Proceso 3. Reacción de acilación

A la resina obtenida en el Proceso 2 se añadieron cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (10,3 mL), 2,6-lutidina (13,7 mL) y NMP (120 mL) y se hicieron reaccionar durante 14 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 4. Reducción del grupo nitro

20 A la resina obtenida en el Proceso 3 se añadieron SnCl₂·2H₂O (150 g), NMP (300 mL) y EtOH (15 mL) y se hicieron reaccionar durante 14 horas. Después de la eliminación del disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 5. Reacción de acilación

25 Se mezclaron ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (1,63 g), DIC (675 µL), HOAT (1,2 g) y NMP (25 mL) y se agitó durante 1 hora, y a continuación se añadió a 1 g de la resina obtenida en el Proceso 4 y se hicieron reaccionar durante 14 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 6. Sustitución del grupo fluoro por amina

30 A 200 mg de la resina obtenida en el Proceso 5 se añadieron morfolina (400 µL) y NMP (2 mL) y se hizo reaccionar durante 14 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 7. Reducción del grupo nitro

La reducción del grupo nitro se llevó a cabo con la resina obtenida en el Proceso 6 por el mismo procedimiento que el utilizado por el Proceso 4 en el Ejemplo 1.

35 Proceso 8. Construcción de un anillo de quinazolindiona por carbonildiimidazol

A la resina obtenida en el Proceso 7 se añadieron carbonildiimidazol (400 mg) y NMP (2 mL) y se agitó a 95°C durante 14 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 9. Alquilación

40 A la resina obtenida en el Proceso 8 se añadieron trifetilfosfina (520 mg), metanol (80 µL), solución en tolueno al 40% (1 mL) de ácido diisopropilazodicarboxílico y diclorometano (2 mL) y se agitó durante 14 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 10. Escisión de la resina

45 La resina obtenida en el Proceso 9 se trató durante 1 hora con ácido trifluoroacético que contenía 5% de agua. Después de filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 61 mg del compuesto deseado.

EM (Espectro de masas) [Ionización por electropulverización (ESI) MH⁺]: 597

Ejemplos 4 a 6. Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-1) que tiene uno o varios sustituyentes de los Ejemplos 4 a 6 de la Tabla 1

Los compuestos de la siguiente fórmula (E-1) que tiene uno o varios sustituyentes de los Ejemplos 4 a 6 de la Tabla 1 se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1, excepto que en el Proceso 6 del Ejemplo 1 en lugar de morfolina se utilizaron las aminas correspondientes.

Ejemplo 13. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-3) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 13 de la Tabla 3

Proceso 1. Reacción de acilación

1 g de la resina obtenida en el Proceso 4 del Ejemplo 1 se aciló por el mismo procedimiento que el del Proceso 5 del Ejemplo 1 excepto que se utilizó el ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico.

Proceso 2. Construcción del anillo de quinazolindiona

A la resina obtenida en el Proceso 1 se añadieron carbonildiimidazol (3 g) y NMP (15 mL) y se agitó durante 14 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 3. Sustitución del grupo fluoro por amina

A 200 mg de la resina obtenida en el Proceso 2 se añadieron N,N,N'-trimetiletilendiamina (400 μ L) y NMP (2 mL) a y se agitó a 90°C durante 14 horas. Después de la eliminación del exceso de disolvente, la resina se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 4. Alquilación

La resina obtenida en el Proceso 3 se alquiló por el mismo procedimiento que el del Proceso 9 del Ejemplo 1.

Proceso 5. Escisión de la resina, purificación

La escisión de la resina y su purificación se llevó a cabo en la resina obtenida en el Proceso 4 por el mismo procedimiento que el del proceso 10 del Ejemplo 1 obteniéndose 39 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 630

Ejemplo 14. Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-3 que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplos 14 de la Tabla 3.

El compuesto de la siguiente fórmula (E-3) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplos 14 de la Tabla 3 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 13, excepto que en el Proceso 3 del Ejemplo 13 se usó la amina correspondiente.

Ejemplo 21. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-9) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 21 de la Tabla 4

Proceso 1. Esterificación con metilo

A la mezcla de ácido 2-nitro-3-metilbenzoico (1,6 g) y acetona (15 mL) se añadió una solución en hexano 2M (4,5 mL) de trimetilsilildiazometano y se agitó durante 3 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidrato de sodio 1 M, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, respectivamente. A continuación la sustancia obtenida se concentró y se secó obteniéndose 2-nitro-metilbenzoato de metilo.

Proceso 2. Bromación

A la mezcla de 2-nitro-3-metilbenzoato de metilo (1,6 g), N-bromosuccinimida (2,0 g) y benceno (15 mL) se añadió peróxido de benzoilo y se agitó al 90°C durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio, solución acuosa de hidrato de sodio 1M, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, respectivamente. A continuación la sustancia obtenida se concentró y se secó, y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 3-bromometil-2-nitrobenzoato de metilo.

Proceso 3. Aminación

Se disolvió en metanol (5 mL) 3-bromometil-2-nitrobenzoato de metilo (1,6 g). Se añadió a esto la solución en metanol (6 mL) de dimetilamina 2 M y se agitó durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó con ácido clorhídrico 1 M y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con solución

acuosa de hidrato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se realizó el procedimiento de tratamiento usual obteniéndose 3-dimetilaminometil-2-nitrobenzoato de metilo

Proceso 4. Hidrólisis de éster

- 5 La mezcla de 3-dimetilaminometil-2-nitrobenzoato de metilo (0,72 g) y ácido clorhídrico 6M se agitó a 100°C durante una noche. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron bajo presión reducida obteniéndose el hidrocloreto del ácido 3-dimetilaminometil-2-nitrobenzoico.

H-RMN (DMSO) δ 2,70 (s, 6H), 4,31 (s, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,5 Hz)

Proceso 5. Formación del cloruro de ácido

- 10 La mezcla del hidrocloreto del ácido 3-dimetilaminometil-2-nitrobenzoico (0,1 g) y cloruro de tionilo (5 mL) se agitó a 80°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se secó obteniéndose cloruro de 3-dimetilaminometil-2-nitrobenzoilo.

Proceso 6. Reacción de acilación

- 15 Se mezclaron cloruro de 3-dimetilaminometil-2-nitrobenzoilo (0,69 g), 0,11 g de la resina obtenida en el Proceso 4 del Ejemplo 1, 2,6-lutidina (0,04 mL) y NMP (1,5 mL) y se hizo reaccionar durante una noche. Después de la eliminación del exceso de disolvente, el residuo se lavó tres veces con cada uno de NMP, metanol y diclorometano t, y se secó bajo presión reducida.

Proceso 7. Reducción del grupo nitro

- 20 La reducción del grupo nitro se llevó a cabo en la resina obtenida en el Proceso 6 por el mismo procedimiento que el del Proceso 7 del Ejemplo 1.

Proceso 8. Construcción del anillo de quinazolindiona por carbonildiimidazol

La construcción del anillo de quinazolindiona se llevó a cabo en la resina obtenida en el Proceso 7 por el mismo procedimiento que el del proceso 8 del Ejemplo 1.

Proceso 9. Alquilación

- 25 La resina obtenida en el Proceso 8 se alquiló por el mismo procedimiento que el del Proceso 9 del Ejemplo 1.

Proceso 10. Escisión de la resina

La escisión de la resina se llevó a cabo en la resina obtenida en el Proceso 9 por el mismo procedimiento que el del Proceso 10 del Ejemplo 1 obteniéndose 12 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 569

- 30 **Ejemplo 22.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-9) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 22 de la Tabla 4.

Se obtuvo 3-(1-pirrolidinilmetil)-2-nitrobenzoato de metilo usando pirrolidina en lugar de dimetilamina en el Proceso 3 del Ejemplo 21. A continuación, se obtuvo el compuesto deseado por los mismos procedimientos que los de los procesos 4 a 10 en el Ejemplo 21.

- 35 EM (ESI MH⁺): 595

Ejemplo 24. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-9) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 24 de la Tabla 4.

- 40 La mezcla de 4 mg del compuesto del Ejemplo 21, diclorometano (2 mL), trietilamina (10 μ L), isopropanol (1 mL), HOBT (15 mg) e hidrocloreto de EDC (20 mg) se agitó durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 3,6 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 611

Ejemplo 28. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-10) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 28 de la Tabla 5.

- 45 El compuesto deseado se obtuvo por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 21, excepto que se utilizó ácido 2-nitro-5-metilbenzoico como materia prima.

EM (ESI MH+): 569

Ejemplo 30. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-10) que tiene uno o varios sustituyentes de Ejemplo 30 de la Tabla 5.

5 El compuesto deseado se obtuvo por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 24, excepto que se utilizó el compuesto del Ejemplo 28 como materia prima.

Ejemplo 34. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-11) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 34 de la Tabla 6: Síntesis de trifluoroacetato de N-(2,6-diclorobenzoi)-4-[7-[(dimetilamino)metil]-1-metil-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina

Proceso 1. Síntesis de éster metílico del ácido 4-(hidroximetil)-2-nitrobenzoico

10 Se añadió 0,51 mL (5,36 mmol) de cloroformiato de etilo a la mezcla de 1,0 g (4,46 mmol) del ácido 4-metiloxycarbonil-3-nitrobenzoico, 15 mL de tetrahidrofurano y 1,55 mL (11,2 mmol) de trietilamina bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 30 minutos, las sales precipitadas se separaron por filtración y se añadieron al filtrado 0,17 g (4,46 mmol) de borohidruro de sodio y 2 g de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se eliminó el disolvente y al residuo se aplicó el procedimiento de tratamiento usual.

15 A continuación se purificó el material obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexano) obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 0,64 g (3,04 mmol), 68%.

Proceso 2. Síntesis de hidrocloruro de cloruro de 4-[(dimetilamino)metil]-2-nitrobenzoilo.

20 Se disolvieron 0,64 g (3,04 mmol) del compuesto obtenido en el Proceso 1 en 10 mL de cloruro de metileno y 0,635 mL (4,56 mmol) de trietilamina, a esto se añadieron gota a gota enfriando con hielo 0,282 mL (3,64 mmol) de cloruro de metansulfonilo. Después de agitar durante 2 horas, a la mezcla se aplicó el procedimiento de tratamiento usual de acuerdo con el método habitual obteniéndose un material en bruto. El material en bruto obtenido se trató por los mismos procedimientos que los de los procesos 3, 4 y 5 del Ejemplo 21 obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 0,64 g (2,20 mmol), 75%

25 Proceso 3.

Se llevaron a cabo de manera secuencial los mismos procedimientos que los del Proceso 6 del Ejemplo 21 y los Procesos 7, 8, 9 y 10 del Ejemplo 1, utilizando el cloruro ácido obtenido en el Proceso 2 y la resina obtenida en el Proceso 4 del Ejemplo 1 obteniéndose el compuesto del epígrafe.

EM (ESI MH+): 569

30 **Ejemplo 35.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-11) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 35 de la Tabla 6: Síntesis de trifluoroacetato de N-(2,6-diclorobenzoi)-4-[1-metil-7-(pirrolidin-1-ilmetil)-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina.

Proceso 1. Síntesis del hidrocloruro del cloruro de 2-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoilo.

35 El compuesto del epígrafe se obtuvo por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 34, excepto que en el Proceso 2 del Ejemplo 34 se utilizó pirrolidina como amina en lugar de dimetilamina.

Proceso 2. Síntesis de trifluoroacetato de N-(2,6-diclorobenzoi)-4-[1-metil-7-(pirrolidina-1-ilmetil)-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina.

40 Se llevaron a cabo de manera secuencial los mismos procedimientos que los del Proceso 6 del Ejemplo 21 y los Procesos 7, 8, 9 y 10 del Ejemplo 1 utilizando el cloruro ácido obtenido en el Proceso 1 y la resina obtenida en el Proceso 4 del Ejemplo 1 obteniéndose el compuesto del epígrafe.

EM (ESI MH+): 595

Ejemplo 43 (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-16) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 43 de la Tabla 10

Proceso 1. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoi)-4-[(2-amino-5-yodobenzoi)amino]-L-fenilalanina.

45 La mezcla de éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoi)-4-amino-L-fenilalanina (2,22 g), EDC/HCl (960 mg), HOBt (675 mg), trietilamina (834 μ L), ácido 2-amino-5-yodobenzoico (1,3 g) y diclorometano (100 mL) se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual obteniéndose un material en bruto del compuesto deseado.

Proceso 2. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[6-yodo-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina.

La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 1, DMF (120 mL) y carbonildimidazol (4,5 g) se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual obteniéndose el compuesto del epígrafe.

5 Proceso 3. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-yodo-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina

Al material en bruto obtenido en el proceso 2 se añadieron DMF (20 mL), carbonato de potasio (648 mg) y yoduro de metilo (176 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual.

Proceso 4. N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-yodo-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina

10 La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 3 (20 mg), una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (1 mL) y agua (100 µL) se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetoneitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 3 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 638.

15 **Ejemplo 49** (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-19) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 49 de la Tabla 11.

Proceso 1. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-(2-t-butoxicarbonileténil)-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina.

20 La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 3 del Ejemplo 43 (630 mg), DMF (5 mL), acetato de paladio (22 mg), acrilato de t-butilo (283 µL) y trietilamina (270 µL) se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Proceso 2.

25 La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 1, diclorometano y TFA se agitó temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la eliminación del disolvente, la mezcla del material en bruto obtenido, una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M y agua se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetoneitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 10 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 582

30 **Ejemplo 50** (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-19) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 50 de la Tabla 11

Proceso 1. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-(trimetilsililetóxicarbonil)-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina.

35 La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 3 del Ejemplo 43 (6,58 mg), DMF (5 mL), acetato de paladio (226 mg), trimetilsilil-etanol (2,9 mL) y trietilamina (2,8 mL) se agitó en presencia de monóxido de carbono a 50°C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Proceso 2. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-carboxi-2,4-quinazolidiona-3-il]-L-fenilalanina.

40 La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 1 (4,2 g), tetrahydrofurano (100 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (3,3 g) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Proceso 3.

45 Se añadieron trietilamina (70 µL) y cloroformiato de etilo (28 µL) a la mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 2 (142 mg) y tetrahydrofurano (50 mL) enfriando con hielo y agitación durante 30 minutos. Después de la adición de agua con amoníaco (1 mL) al disolvente de reacción y su calentamiento hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. La mezcla del material en bruto obtenido, una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (2 mL) y agua (200 µL) se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetoneitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 7 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 555

Ejemplo 51 (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-19) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 51 de la Tabla 11

5 Proceso 1. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-(2-t-butoxicarboniletil)-2,4-quinazolindiona-3-il] -L-fenilalanina

La mezcla de la cantidad de cinco sextos del material en bruto obtenido en el Proceso 1 del Ejemplo 49, metanol (10 mL), 6-hidrato de cloruro de níquel (191 mg) y borohidruro de sodio (62 mg) se agitó temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual obteniéndose el compuesto deseado.

10 Proceso 2. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-(2-carboniletil)-2,4-quinazolindiona-3-il]-L-fenilalanina

La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 1, diclorometano (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó obteniéndose un material en bruto del compuesto deseado.

Proceso 3

15 La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 2, una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M y agua se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose el compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 584

20 **Ejemplo 52** (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-19) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 52 de la Tabla 11.

25 Se añadieron trietilamina (190 µL) y cloroformiato de etilo (80 µL) a la mezcla de la cantidad de cinco sextos del material en bruto obtenido en el Proceso 2 del Ejemplo 51 y tetrahidrofurano (20 mL) enfriando con hielo y se agitó durante 30 minutos. Después de la adición de dos o tres trozos de hielo y borohidruro de sodio (20 mg) a la mezcla de reacción y calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (2 mL) y agua (200 µL) y se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 7 mg del compuesto deseado.

30 EM (ESI MH+): 570

Ejemplo 53. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-20) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 53 de la Tabla 12

Proceso 1. Éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-hidroximetil-2,4-quinazolindiona-3-il] -L-fenilalanina

35 Se añadieron trietilamina (970 µL) y cloroformiato de etilo (400 µL) a la mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 2 del Ejemplo 50 (142 mg) y tetrahidrofurano (100 mL) enfriando con hielo y se agitó durante 30 minutos. Después de filtración, se añadieron al filtrado dos o tres trozos de hielo y borohidruro de sodio (160 mg). Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual obteniéndose el compuesto deseado.

Proceso 2. N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-6-clorometil-2,4-quinazolindiona-3-il]-L-fenilalanina.

40 La mezcla del material en bruto obtenido en el Proceso 1, una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (4 mL) y agua (400 µL) se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose el compuesto deseado.

Proceso 3.

45 La mezcla de la sustancia obtenida en el Proceso 2 (20 mg), acetonitrilo (1 mL) y morfolina (6 µL) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 3 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 611

Ejemplos 54 a 57. Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-20) que tiene uno o varios sustituyentes de los Ejemplos 54 a 57 de la Tabla 12.

Los compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Proceso 3 del Ejemplo 53, excepto que en el proceso en lugar de la morfolina se utilizaron las aminas correspondientes.

5 Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 54:

¹H-RMN (DMSO-d₆) 9,13 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,69-8,97 (ancho, 2H), 8,23 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,86 (dd, 1H, J=8,6, 2,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,34-7,43 (m, 6H), 7,18 (d, 2H, J=8,4 Hz), 4,70-4,78 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H, J=14,2, 4,3 Hz), 2,91-3,00 (m, 3H), 1,19 (t, 3H, J=7,3 Hz).

10 **Ejemplos 65 a 81** (de referencia). Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-25) que tiene uno o varios sustituyentes de los Ejemplos 65 a 81 de las Tablas 15-1 y 15-2.

Los compuestos deseados se obtuvieron por los siguientes métodos A a C.

A. (Esterificación con metilo)

15 Los ácidos carboxílicos correspondientes se añadieron a una mezcla de metanol y cloruro de tionilo y se agitó durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose el o los compuestos deseados.

20 B. La mezcla de los ácidos carboxílicos, el o los disolventes adecuados, tales como DMF y diclorometano, la o las bases orgánicas adecuadas, tales como trietilamina y diisopropiletilamina, los alcoholes correspondientes, HOBT, si es necesario, e hidrocloreuro de EDC se agitó durante una noche. Después de concentración, la mezcla se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose el o los compuestos deseados.

C. La mezcla de los ácidos carboxílicos correspondientes, los alcoholes correspondientes y una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M se agitó a 90°C durante varias horas. Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose el o los compuestos deseados.

25 B. **Ejemplo 85.** Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-26) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 85 de la Tabla 16.

Los compuestos deseados se obtuvieron por el mismo procedimiento que el de cualquiera de A, B, o C de los Ejemplos anteriormente mencionados.

30 **Ejemplos 98 a 99.** Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-37) que tiene uno o varios sustituyentes de los Ejemplos 98 a 99 de Tabla 18

Los compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Proceso 3 del Ejemplo 53 excepto que en lugar de la morfolina se utilizaron las aminas correspondientes.

Datos de EM (ESI MH+) del compuesto del Ejemplo 99: 555

Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 99:

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,58 (3H, t, J=5,1 Hz), 2,98 (1H, dd, J=14,1, 10,5 Hz), 3,24 (1H, dd, J=14,1, 4,5 Hz), 3,55 (3H, s), 4,22-4,28 (1H, m), 4,61-4,80 (1H, m), 7,20 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,39-7,46 (5H, m), 7,60 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,88 (1H, d, J=6,9 Hz), 8,24 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,80 (2H, s ancho), 9,15 (1H, d, J=8,7 Hz), 12,90 (1H, s ancho).

Ejemplos 111. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-39) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 111 de la Tabla 19-2.

40 El compuesto deseado se obtuvo por el siguiente método C.

C. La mezcla de los ácidos carboxílicos correspondientes, los alcoholes correspondientes y una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M se agitó a 90°C durante varias horas. Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose el o los compuestos deseados.

45 Datos de RMN del compuesto del Ejemplo 111:

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 9,23 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,64-8,79 (ancho, 2H), 8,23 (d, 1H, J= 2,2 Hz), 7,86 (dd, 1H, J=2,1 Hz, J=8,7 Hz), 7,57 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,19 (d, 2H, J=8,3 Hz), 4,93 (sept, 1H, J=6,3 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H, J=5,0 Hz, J=14,5 Hz), 2,94-3,00 (m, 3H), 1,21 (d, 3H, J= 6,2 Hz), 1,19 (t, 3H, J= 7,3 Hz), 1,17 (d, 3H, J= 6,2 Hz).

El ácido carboxílico correspondiente que es la materia prima sintética del compuesto del Ejemplo 111 es el compuesto del Ejemplo 54.

Además, el compuesto del Ejemplo 111 se obtuvo por el mismo procedimiento que el del Proceso 3 del Ejemplo 53, excepto que se usó como materia prima el compuesto del Proceso 1 del Ejemplo 174 y en lugar de morfolina se utilizó etilamina.

Ejemplo de referencia 1. Síntesis del ácido 3-metoximetil-2-nitrobenzoico

Proceso 1. Metoxilación

Una solución en metanol (4,7 mL) de metóxido de sodio (197 mg) se añadió gota a gota a la mezcla de 3-bromometil-2-nitrobenzoato de metilo (1 g) y metanol (7 mL) con calentamiento y a reflujo. Dos minutos después, la mezcla se enfrió con hielo y se añadieron gota a gota 1,82 mL de solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4M. Después de la eliminación del disolvente, se añadieron éter dietílico y agua y su capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 621 mg de 3-metoximetil-2-nitrobenzoato de metilo.

Proceso 2. Hidrólisis de éste metílico

La mezcla de 582 mg de la sustancia obtenida en el Proceso 1, 10 mL de 1,4-dioxano y 10 mL de ácido clorhídrico 6M se agitó a 80°C durante dos noches. Después de la adición de acetato de etilo y de ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción y de su la extracción, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio. Además, la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se secó bajo presión reducida obteniéndose 288 mg del compuesto del epígrafe.

Ejemplo de referencia 2. Síntesis del ácido 4-metoximetil-2-nitrobenzoico

Proceso 1. Reducción del ácido carboxílico

Una solución en tetrahidrofurano del complejo de borano-tetrahidrofurano 1,0 M se añadió gota a gota a la solución en tetrahidrofurano (45 mL) de 2,25 g del ácido 4-metoxicarbonil-3-nitrobenzoico y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron alcohol metílico (2 mL) y ácido clorhídrico 1N (10 mL) y se concentró. Después de la adición de acetato de etilo y agua, se llevó a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con hidrógenocarbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 1,33 g de 4-hidroximetil-2-nitrobenzoato de metilo..

Proceso 2. Cloración

La mezcla de 1,33 g de alcohol bencilico obtenido en el Proceso 1, 18 mL de tetrahidrofurano, 60 mL de éter dietílico, 1,8 mL de cloruro de tionilo y 91 µL de piridina se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de acetato de etilo y de 10 mL de ácido clorhídrico 1N, se llevó a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de la eliminación del disolvente, la mezcla se secó bajo presión reducida obteniéndose 1,29 g de 4-clorometil-2-nitrobenzoato de metilo.

Proceso 3. Metoxilación, hidrólisis de éster metílico

Se añadieron 40 mL de alcohol metílico y 1,22 g de metóxido de sodio a 1,29 g de cloruro de bencilo obtenido en el Proceso 2 y se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadieron 10 mL de agua y se agitó durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua, una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se llevó a cabo la separación de líquidos. La capa acuosas se acidificó por ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 450 mg del compuesto del epígrafe.

Ejemplo de referencia 3. Síntesis de 2-amino-5-(dimetilamino)benzoato/dihidrocloruro de metilo.

Proceso 1.

Se disolvieron 30,0 g (148 mmol) del ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico en 78 mL (744 mmol) de una solución acuosa de dimetilamina al 50% enfriando con un baño de hielo. La solución se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 23 horas. La solución de reacción se enfrió completamente y se liberó su presión interna. Después de controlar el final de la reacción por análisis por HPLC, la solución de reacción se colocó en otro recipiente (utilizando aproximadamente 50 mL de agua), y se añadieron 49,6 mL de ácido clorhídrico concentrado y a continuación se añadieron 200 mL de agua.

Precipitaron cristales al añadir ácido clorhídrico. La solución cristalina se dejó madurar a 10°C durante una noche, se separó por filtración y se secó a presión reducida obteniéndose 30,95 g de ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico. (Rendimiento 99%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88 (ancho, 1H), 7,97 (d, 1H, J=9,4 Hz, acoplamiento a arilo = 1,76 Hz), 6,78 (d, 1H, J=9,4 Hz, acoplamiento a arilo = 2,84 y 1,92 Hz), 6,71 (s, 1H, acoplamiento a arilo = 2,88 y 1,60 Hz), 3,08 (s, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): 168,58, 153,86, 133,94, 132,85, 127,03, 111,44, 109,69, 40,24.

EM (ESI: m/z 211,17 (M+H)⁺, 209,27 (M-H)⁻.

Proceso 2.

Se pusieron en suspensión 40,0 g (190,30 mmol) de ácido 5-dimetilamino-2-nitrobenzoico en 160 mL de metanol a 25°C. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 53,6 mL de ácido sulfúrico concentrado. Después de la adición del ácido sulfúrico concentrado, la temperatura de la solución aumentó hasta aproximadamente 30°C. La solución en ese estado se colocó en un baño a 60°C y se agitó con calentamiento durante 20 horas. Después de controlar el progreso de la reacción por HPLC y confirmar la desaparición de la materia prima, se añadieron 400 mL de tolueno y se diluyó. Adicionalmente se añadieron 200 mL de agua y solución acuosa de hidróxido de sodio (en donde 38,06 g de hidróxido de sodio estaban disueltos en 200 mL de agua). Además, la capa acuosa se extrajo con 200 mL de tolueno y se reunieron las soluciones en tolueno. La capa de tolueno se lavó con 300 mL de agua saturada con bicarbonato de sodio. A continuación, la capa de tolueno se concentró a presión reducida (en donde la temperatura en el baño era 50°C) de manera que el compuesto deseado llegara a ser aproximadamente 20% en peso. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, los cristales del compuesto deseado precipitaron y dejaron madurar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 220 mL de n-heptano y se agitó adicionalmente a 5°C durante una noche. Los cristales se separaron por filtración por succión y se lavaron con 100 mL de n-heptano. Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a 60°C durante 3 horas obteniéndose 34,82 g de un polvo cristalino de color amarillo de 5-dimetilamino-2-nitrobenzoato de metilo. (Rendimiento 82%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,02 (d, 1H, J=9,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J=9,36 Hz, acoplamiento a arilo = 2,56 Hz), 6,78 (s, 1H, acoplamiento a arilo = 2,4 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,10 (s, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): 167,70, 153,92, 132,71, 132,34, 127,24, 111,87, 110,07, 53,21, 40,28.

EM (FAB): m/z 224,24 (M)⁺.

EM alta resolución (HR)(FAB): m/z 224,0830 (M)⁺

Proceso 3.

Se añadieron 10,06 g (44,9 mmol) de 5-dimetilamino-2-nitrobenzoato de metilo a 50 mL de metanol y se pusieron en suspensión, y se añadieron 9,0 mL de ácido clorhídrico 10 M y 1,96 g (húmedo, 1 % en moles por sustrato) de carbón con paladio al 5%. El aire del recipiente de reacción se sustituyó por hidrógeno gaseoso y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después de separar el catalizador del paladio por filtración por Celite, el filtrado se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de la cantidad original. A la solución se añadieron 80 mL de acetona y se concentró tres veces a presión reducida para precipitar el compuesto de la fórmula (12). Después de la maduración del compuesto por debajo de 10°C, el compuesto se secó a presión reducida obteniéndose 11,16 g de 2-amino-5-(dimetilamino)benzoato/dihidrocloruro de metilo. (Rendimiento 93%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,09 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,96 (d, 1H, 9,08 Hz), 5,50 (s ancho), 3,83 (s, 3H), 3,04 (s, 6H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆): 167,12, 131,64, 126,66, 123,29, 118,7, 108,7, 108,88, 52,18, 45,84.

EM (FAB): m/z 195,3 (M+H)⁺

HR EM (FAB): m/z 195,1122 (M+H)⁺

Ejemplo 135. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-49) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 135 de la Tabla 23.

Proceso 1. Éster metílico de N-(t-butoxicarbonil)-4-(6-yodo-1-metil-2,4-quinazolidiona-3-il)-L-fenilalanina

La mezcla de éster metílico de N-(t-butoxicarbonil)-4-amino-L-fenilalanina (10,25 g), ácido 2-amino-5-yodobenzoico (9,18 g), EDC/HCl (6,8 g), HOBT (4,8 g), trietilamina (6,6 mL) y tetrahidrofurano (300 mL) se agitó a 40°C durante una noche. La solución en la que se había eliminado aproximadamente la mitad del disolvente, se diluyó con agua y acetato de etilo y se llevó a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose 22 g

del material en bruto. El material en bruto (22 g), CDI (carbonildiimidazol) (17 g) y DMF (200 mL) se agitaron a 80°C durante una noche. La solución de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y se llevó a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose 23,4 g del material en bruto. El material en bruto (23.4 g), yoduro de metilo (3 mL), carbonato de potasio (10,0 g) y DMF (100 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y se llevó a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose 15 g del compuesto deseado.

Proceso 2. Éster metílico de N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-4-(6-yodo-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina.

La sustancia obtenida en el Proceso 1 (5 g), ácido trifluoroacético (3 mL) y diclorometano (100 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionalmente, se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, se añadió solución de cloruro de hidrógeno en 4N y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose un material en bruto. El material en bruto, cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoil (2,5 g), trietilamina (5 mL) y diclorometano (100 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con agua y diclorometano, y se llevó a cabo la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa de hidróxido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) obteniéndose 2,7 g del compuesto deseado.

Proceso 3. Éster metílico de N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-4-(1-metil-6-clorometil-2,4-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina.

La sustancia obtenida en el Proceso 2 se trató por los mismos procedimientos que los de los Proceso 1 y 2 del Ejemplo 50, y los Proceso 1 y 2 del Ejemplo 53 respectivamente, obteniéndose el compuesto de epígrafe.

Proceso 4.

La mezcla de la sustancia obtenida en el Proceso 3 (300 mg), tetrahidrofurano (20 mL) y solución de etilamina 2M-tetrahidrofurano (14 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetronitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 70 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 553

Ejemplo 136. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-49) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 136 de la Tabla 23.

La sustancia obtenida en el Proceso 3 del Ejemplo 135 se hizo reaccionar por el mismo procedimiento que el del Proceso 4 del Ejemplo 135, utilizando solución en tetrahidrofurano de metilamina 2M obteniéndose el compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 539

Ejemplo 137. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-49) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 137 de la Tabla 23.

Proceso 1. Éster metílico de N-(2-cloro-6-metoxibenzoil)-4-(6-yodo-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il)-L-fenilalanina.

La sustancia obtenida en el Proceso 1 del Ejemplo 135 (5 g), ácido trifluoroacético (10 mL) y diclorometano (100 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose un material en bruto. La mezcla del material en bruto, ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (2,2 g), EDC/HCl (2,7 g), HOBt (2,1 g) y DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a agua a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) obteniéndose 1,1 g del compuesto deseado.

Proceso 2.

La sustancia obtenida en el Proceso 1 se hizo reaccionar por los mismos procedimientos que los de los Proceso 3 y 4 del Ejemplo 135, obteniéndose 90 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH⁺): 549

Ejemplo 138. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-51) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 138 de la Tabla 25: Éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[6-etilmetilaminometil-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il] -L-fenilalanina.

5 La mezcla de la sustancia obtenida en el Proceso 2 de Ejemplo 53 (250 mg), isopropanol (6 mL) y solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (6 mL) se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la eliminación del disolvente, se añadieron isopropanol (5 mL), acetonitrilo (2 mL) y metiletilamina (0,4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 138 mg del compuesto deseado.

10 EM (ESI MH+): 625.

Ejemplo 139. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-49) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 139 de la Tabla 23: N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[6-etilmetilaminometil-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il] -L-fenilalanina.

15 Se añadieron una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) y agua (200 µL) al compuesto del Ejemplo 138 (30 mg) y se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 15 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 583.

20 **Ejemplo 140** (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-49) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 140 de la Tabla 23: N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[6-hidroxi-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il] -L-fenilalanina.

25 La mezcla de ácido 2-nitro-5-metoxibenzoico (4 g), tetrahidrofurano (200 mL), éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-amino-L-fenilalanina (6 g), EDC/HCl (3,6 g), HOBT (3,0 g) y trietilamina (4,4 mL) se añadió y se agitó a 40°C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se añadió 1 g de carbón con paladio al 10% y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtración por Celite, el residuo se trató de acuerdo con el método habitual. Se añadieron DMF (200 mL) y carbonildiimidazol (5,2 g) al material en bruto obtenido y se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. Se añadieron DMF (200 mL), carbonato de potasio (4,4 g) y yoduro de metilo (1,2 mL) al material en bruto obtenido y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. Se añadió una solución de tribromuro de boro 1M-diclorometano (50 mL) al material en bruto obtenido y se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla se extrajo con diclorometano y se trató de acuerdo con el método habitual. Al material en bruto obtenido se añadió agua/acetonitrilo (1:1) y los precipitados se separaron por filtración, obteniéndose 2,2 g de un material en bruto del compuesto deseado. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución

35 (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 510 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 528

Ejemplo 141. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-49) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 141 de la Tabla 23: Éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[6-((2S)-2-aminopropoxi)-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il] -L-fenilalanina

40 Proceso 1. (1S)-2-Hidroxi-1-metiletilcarbamato de t-butilo.

Se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (17 g), trietilamina (9 mL) y diclorometano (100 mL) a L-alaninol (5 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel del sílice (acetato de etilo-hexano), obteniéndose 5,9 g del compuesto del epígrafe.

45

Proceso 2. (1S)-2-Cloro-1-metiletilcarbamato de t-butilo.

Al compuesto obtenido en el Proceso 1 (5,9 g) se añadieron cloruro de metanosulfonilo (3,1 mL), trietilamina (9,0 mL) y diclorometano (150 mL) y se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la eliminación del disolvente al material en bruto obtenido se añadieron cloruro de litio (2,8 g) y DMF (100 mL) y se agitó a 40°C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel del sílice (acetato de etilo-hexano), obteniéndose 3,6 g del compuesto del epígrafe.

50

Proceso 3.

El compuesto obtenido en el Proceso 2 (15 mg), DMF (2 mL) y carbonato de potasio (14 mg) se añadieron al compuesto del Ejemplo 154 (30 mg) y se agitó a 90°C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a agua (200 µL) y se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 10 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 528.

Ejemplo 142. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-51) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 142 de la Tabla 23: N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il] -L- fenilalanina.

Al compuesto del Ejemplo 154 (450 mg) se añadieron 2-cloroetilcarbamato de t-butilo (157 mg), DMF (3 mL) y carbonato de potasio (1384 mg) y se agitó a 90°C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose 350 mg de un material purificado. Se añadieron acetonitrilo (5 mL), formalina (37 µL), ácido acético (26 µL) y boro-triacetoxi de sodio (98 mg) al material purificado obtenido (170 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 150 mg de un material purificado. Se añadieron una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (1 mL) y agua (200 µL) al material purificado obtenido (20 mg) y se agitó a 90°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 11 mg de un material purificado.

EM (ESI MH+): 599

Ejemplo 143. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-50) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 143 de la Tabla 24: N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[7-etilaminometil-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il] -L-fenilalanina.

Proceso 1. 4-[(t-butoxicarboniletilamino)metil]-2-nitrobenzoato de metilo.

Se añadieron trietilamina (1,9 mL) y cloroforniato de etilo (1,0 mL) a la mezcla de 2-nitrotereftalato de 1-metilo (2,0 g) y tetrahidrofurano (120 mL) enfriando con hielo y se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadieron borohidruro de sodio (500 mL) y luego tres trozos de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido (565 mg) se disolvió en diclorometano (10 mL). Se añadieron trietilamina (0,74 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,25 mL) enfriando con hielo y se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 mL) y solución en tetrahidrofurano de monoetilamina 2,0M (2,68 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en diclorometano (10 mL). Se añadieron trietilamina (0,74 mL) y dicarbonato de di-t-butilo (700 mg) enfriando con hielo y se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano y se trató de acuerdo con el método habitual, obteniéndose 520 mg del compuesto del epígrafe.

Proceso 2

La sustancia obtenida en el proceso 1 (520 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (5 mL) y metanol (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación a 40°C durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. Se añadieron tetrahidrofurano (20 mL), éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-amino-L-fenilalanina (563 mg), EDC/HCl (352 mg), HOBT (248 mg) y trietilamina (425 µL) y se agitó a 40°C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y se añadieron 20 mg de carbón con paladio al 10% y se agitó en presencia de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtración por Celite, el residuo se trató de acuerdo con el método habitual. Al material en bruto obtenido se añadieron DMF (10 mL) y carbonildiimidazol (364 mg) y se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. Al material en bruto obtenido se añadieron DMF (10 mL), carbonato de potasio (212 mg) y yoduro de metilo (58 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentración del disolvente se añadieron solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) y agua (200 µL) y se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución

(agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 40 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 569.

Ejemplo 144. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-50) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 144 de la Tabla 24: N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[7-metilaminometil-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il]-L-fenilalanina.

- 5 El compuesto deseado se obtuvo por los mismos procedimientos que los de los Procesos 1 y 2 del Ejemplo 143, excepto que el lugar de solución en tetrahidrofurano de monoetilamina 2,0M, se utilizó solución en tetrahidrofurano de monometilamina 2,0M.

EM (ESI MH+): 555

- 10 **Ejemplo 145.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-50) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 145 de la Tabla 24: N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-7-propilaminometil-2,4-quinazolindiona-3-il]-L-fenilalanina.

El compuesto deseado se obtuvo por los mismos procedimientos que los de los Procesos 1 y 2 del Ejemplo 143, excepto que en lugar de solución en tetrahidrofurano monoetilamina 2,0M se utilizó propilamina.

EM (ESI MH+): 583

- 15 **Ejemplo 146.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-50) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 146 de la Tabla 24: N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-7-dietilaminometil-2,4-quinazolindiona-3-il]-L-fenilalanina.

El compuesto deseado se obtuvo por los mismos procedimientos que los de los Procesos 1 y 2 del Ejemplo 143, excepto que la en lugar de solución en tetrahidrofurano de monoetilamina 2,0M se utilizó dietilamina.

EM (ESI MH+): 597

- 20 **Ejemplo 151.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-51) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 151 de la Tabla 25.

El compuesto deseado se obtuvo por el mismo procedimiento que el C del Ejemplo 111 anterior utilizando el compuesto del Ejemplo 99.

EM (ESI MH+): 597

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 1,19 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,23 (3H, d, J=6,3 Hz), 2,57 (3H, t, J=5,1 Hz), 3,01 (1H, dd, J=14,1, 9,9 Hz), 3,19 (1H, dd, J=14,1, 5,1 Hz), 3,55 (3H, s), 4,24 (2H, t, J=5,4 Hz), 4,72-4,82 (1H, m), 4,95 (1H, sept, J= 6,3 Hz), 7,21 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,37-7,48 (5H, m), 7,59 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,88 (1H, dd, J= 8,7, 2,1 Hz), 8,24 (1H, d, J= 2,1 Hz), 8,58 (2H, s ancho), 9,25 (1H, d, J= 8,1 Hz).

- 30 Además, el compuesto del Ejemplo 151 se obtuvo por el mismo procedimiento como el del Proceso 3 del Ejemplo 53, excepto que se utilizó como una materia prima el compuesto del Proceso 1 en el Ejemplo 174 y en lugar de morfolina se usó metilamina..

Ejemplo 154 (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-51) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 154 de la Tabla 25

El compuesto deseado se obtuvo por el mismo procedimiento que el C del Ejemplo 111 anterior utilizando el compuesto del Ejemplo 140.

- 35 EM (ESI MH+): 570

Ejemplo 155. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-51) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 155 de la Tabla 25: Éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[6-(2-dimetilaminoetoxi)-1-metil-2,4-quinazolindiona-3-il]-L-fenilalanina

- 40 Al compuesto del Ejemplo 154 (450 mg) se añadieron 2-cloroetilcarbamato de t-butilo (157 mg), DMF (3 mL) y carbonato de potasio (1384 mg) y se agitó a 90°C durante una noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se trató de acuerdo con el método habitual. El material en bruto obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 350 mg de un material purificado. Al material purificado obtenido (170 mg) se añadieron acetonitrilo (5 mL), formalina (37 μL), ácido acético (26 μL) y boro-triacetoxi de sodio (98 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 150 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 641

Ejemplo 156. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-52) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 156 de la Tabla 26: Éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[7-etilaminometil-1-metil-2,4-quinazolinadiona-3-il]-L-fenilalanina

5 Al compuesto del Ejemplo 143 (20 mg) Se añadieron solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) e isopropanol (2 mL) y se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 10 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 611.

10 **Ejemplo 159.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-52) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 159 de la Tabla 26: Éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[1-metil-7-propilaminometil-2,4-quinazolinadiona-3-il]-L-fenilalanina

15 Al compuesto del Ejemplo 145 (50 mg) se añadieron solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) e isopropanol (2 mL) y se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 25 mg del compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 625

Ejemplo 174. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-55) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 174 de la Tabla B

20 Proceso 1. Síntesis de éster isopropílico de 4-[6-(clorometil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina-3(2H)-il] - N-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina

25 Un disolvente mixto de cloruro de metileno (140 mL) y dimetilformamida (140 mL) se enfrió hasta 0°C. Se añadió oxiclورو de fósforo (4,1 mL) y se agitó durante 30 minutos. El compuesto del Ejemplo 234 (25,7 g) se añadió a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionalmente, se añadió oxiclورو de fósforo (0,4 mL) y se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadieron acetato de etilo (500 mL) y agua saturada con bicarbonato de sodio (100 mL) y se agitó fuertemente. Después se añadieron acetato de etilo (500 mL) y agua (200 mL) para separarla en capas, la capa orgánica se lavó con agua saturada con bicarbonato de sodio (200 mL), solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un material en bruto. El compuesto del epígrafe se obtuvo por cristalización en cloruro de metileno y hexano.

30 Rendimiento: 20,32 g

EM (ESI MH+): 602

Proceso 2. (2S)-3-[4-(6-(azidometil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3(2H)-quinazolinil)fenil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoato de isopropilo

35 Al compuesto (400 mg) obtenido en el Proceso 1 se añadieron azida de sodio (56 mg) y dimetilsulfóxido (5 mL) y se agitó durante 2,5 horas. Después de diluir con acetato de etilo y de lavar con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose el compuesto del epígrafe (350 mg).

Proceso 3. (2S)-3-[4-(6-(aminometil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3(2H)-quinazolinil)fenil]-2-[(2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3(2H)-quinazolinil)fenil]-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]propanoato de isopropilo

40 Al compuesto (100 mg) obtenido en el proceso 2 se añadieron trifenilfosfina (52 mg) y tetrahydrofurano (2 mL) y se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua (200 µL) y se agitó adicionalmente durante una noche. Después de que se eliminó el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 76 mg del compuesto deseado.

45 **Ejemplos 175 a 183.** Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-55) que tiene sustituyentes de los Ejemplos 175 a 183 de la Tabla B.

Los compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Proceso 3 en el Ejemplo 53, excepto que como material de partida se utilizó el compuesto del Proceso 1 del Ejemplo 174 y en lugar de morfolina se utilizaron las aminas correspondientes.

50 **Ejemplo 184.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-56) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 184 de la Tabla C.

Proceso 1. (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(7-fluoro-6-yodo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de isopropilo.

5 El compuesto del epígrafe se sintetizó por los mismos procedimientos que los de los Procesos 1 a 3 del Ejemplo 43, excepto que en lugar de éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[(2-amino-5-yodobenzoil)amino]-L-fenilalanina se utilizó el éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[(2-amino-5-yodobenzoil)amino]-L-fenilalanina obtenido en el Proceso 1 del Ejemplo 234; y en lugar del ácido 2-amino-5-yodobenzoico se utilizó el ácido 2-amino-4-fluoro-5-yodobenzoico.

Proceso 2. (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(7-fluoro-1-metil-6-[(metilamino)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de isopropilo.

10 El compuesto obtenido en el Proceso 1 se trató por los mismos procedimientos que los de los Procesos 4 y 5 del Ejemplo 234, el Proceso 1 del Ejemplo 174 y el Ejemplo 175, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 185 y 186. Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-56) que tiene sustituyentes de los Ejemplos 185 y 186 de la Tabla C.

15 Los compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 184, excepto que en el proceso 2 del Ejemplo 184 se utilizaron las aminas correspondientes.

Ejemplo 187. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-57) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 187 de la Tabla D.

Proceso 1. Hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-[4-(6-yodo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de metilo.

20 Se añadió solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N a (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[4-(6-yodo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de metilo (5 g) obtenido en el Proceso 1 del Ejemplo 135 y se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó obteniéndose el compuesto del epígrafe (4,2 g).

Proceso 2. (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[4-(6-yodo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de metilo.

25 Al compuesto obtenido en el Proceso 1 (2,1 g) se añadieron ácido 2-cloro-6-metil benzoico (1,7 g), EDC/HCl (1,9 g), HOAT (1,4 g), trietilamina (2,2 mL) y diclorometano (42 mL) y se agitó durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua saturada con bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose un material en bruto del compuesto del epígrafe.

30 Proceso 3. (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[4-(6-yodo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de isopropilo

35 Al compuesto obtenido en el proceso 2 se añadieron solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (30 mL) y agua (6 mL) y se agitó a 90°C durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, se añadieron al residuo solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (25 mL) y alcohol isopropílico (25 mL) y se agitó a 90°C durante 3,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua saturada con bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó obteniéndose un material en bruto del compuesto del epígrafe.

Proceso 4. (2S)-2-[(2-cloro-6-metilbenzoil)amino]-3-[4-(1-metil-6-[(metilamino)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de isopropilo.

40 El compuesto obtenido en el Proceso 3 se trató por los mismos procedimientos que los de los Procesos 4 y 5 del Ejemplo 234, Proceso 1 del Ejemplo 174 y Ejemplo 175, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 188. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-57) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 188 de la Tabla D.

45 El compuesto se sintetizó por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 187, excepto que en el Proceso 4 del Ejemplo 187 se utilizó una amina correspondiente.

Ejemplo 189. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-57) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 189 de la Tabla D.

50 El compuesto obtenido en el Proceso 2 del Ejemplo 135 se trató por los mismos procedimientos que los de los Procesos 4 y 5 del Ejemplo 234, el Proceso 1 del Ejemplo 174 y el Ejemplo 175, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 190. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-57) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 190 de la Tabla D.

El compuesto se sintetizó por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 189, excepto que en el Ejemplo 189 se utilizó una amina correspondiente.

5 **Ejemplos 191 a 206.** Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-58) que tiene sustituyentes del Ejemplo 191 y 206 de la Tabla E.

Los compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Proceso 4 del Ejemplo 43, excepto que se utilizaron como materias primas los compuestos de los Ejemplos 174 a 188 y 190.

10 **Ejemplo 207.** Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-59) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 207 de la Tabla F.

Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (30 μ L), trietilamina (80 μ L) y diclorometano (3 mL) a (2S)-2-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-3-[4-(6-(3-hidroxipropil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-3(2H)-quinazolinil)fenil]propanoato de metilo (150 mg) que es un compuesto intermediario se síntesis del Ejemplo 52, y se agitó a 0°C durante 2,5 horas. Después de que el disolvente de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua saturada con bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (6 mL), se añadió gota a gota a una solución en tetrahidrofurano de metilamina 2M (9 mL) y se agitó a 50°C durante una noche. Después de la eliminación del disolvente se añadieron al residuo solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (6 mL) y agua (1,2 mL) y se agitó a 90°C durante 2 horas.. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetoneitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 70 mg del compuesto deseado.

Ejemplo 208 y 209. Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-59) que tiene sustituyentes de los Ejemplos 208 y 209 de la Tabla F.

25 Los compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 207, excepto que en lugar de solución en tetrahidrofurano de metilamina 2M se utilizó una solución en tetrahidrofurano de cada una de las aminas correspondientes.

Ejemplo 210. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-59) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 210 de la Tabla F.

30 Al compuesto del Ejemplo 207 (65 mg) se añadieron solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (2 mL) e isopropanol (2 mL) y se agitó a 90°C durante 3,5 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetoneitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose 60 mg del compuesto deseado.

Ejemplos 211 y 212. Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-59) que tiene sustituyentes de los Ejemplos 211 y 212 de la Tabla F.

35 Los compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento que el del Ejemplo 210 utilizando los compuestos obtenidos en los Ejemplos 208 y 209.

Ejemplos 213 a 218. Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-60) que tiene sustituyentes de los Ejemplos 213 a 218 de la Tabla G.

Proceso 1.

40 El material en bruto del compuesto del Ejemplo 140 (2,49 g), una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (50 mL) y alcohol isopropílico (50 mL) se agitaron a 80°C durante 1,5 horas se eliminó y el disolvente. Una mezcla del material en bruto obtenido, 1-bromo-2-cloroetano (3,92 mL), carbonato de potasio (6.51 g) y acetona (100 mL) se agitó a 50°C durante 3 días. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo, y se llevó a cabo la separación de líquidos. Después de que la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se eliminó obteniéndose el material en bruto (2,85 g).

Proceso 2.

Los compuestos deseados se obtuvieron por los siguientes métodos A, B o C.

45 A. Una mezcla de haluro de alquilo del Proceso 1, una amina correspondiente y uno o varios disolventes adecuados, tal como acetoneitrilo se agitaron a 80°C de una noche a 3 días. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetoneitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA) obteniéndose el compuesto deseado.

5 B. Una mezcla de haluro de alquilo del Proceso 1, una amina correspondiente (o hidrocloreto de la amina correspondiente y una o varias bases, tal como trietilamina) y uno o varios disolventes adecuados, tal como acetonitrilo se agitó en un tubo sumergido a 80°C de una noche a 3 días. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose el compuesto deseado.

C. Una mezcla de haluro de alquilo del Proceso 1, una amina correspondiente y uno o varios disolventes adecuados, tal como acetonitrilo se agitó a 50°C de una noche a 3 días. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose el compuesto deseado.

10 **Ejemplos 219 a 224.** Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-60) que tiene sustituyentes de los Ejemplos 219 a 224 de la Tabla G.

15 Una mezcla de un éster correspondiente, una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N y agua se agitó a 80°C de unas pocas horas a una noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose el compuesto deseado.

Ejemplo 225. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-61) que tiene uno o varios sustituyentes del Ejemplo 225 de la Tabla H.

El compuesto deseado se obtuvo por los mismos procedimientos que los de los Ejemplos 213 a 218 excepto que en lugar de 1-bromo-2-cloroetano se utilizó 1-bromo-3-cloropropano.

20 **Ejemplos 226 y 227.** Síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula (E-61) que tiene sustituyentes de los Ejemplos 226 y 227 de la Tabla H.

Los compuestos deseados se obtuvieron por el mismo procedimiento que el de los Ejemplos 219 a 224.

Ejemplo 228. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-62).

25 Proceso 1. Síntesis de éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[7-fluoro-6-(2-hidroxi)etil]-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3(2H)-il]-L-fenilalanina.

30 En atmósfera de argón, se pusieron en suspensión acetato de paladio (6,5 mg) y trifetilfosfina (30 mg) en 5 mL de éter dietílico y se agitó durante 10 minutos. Después que se realizó dos veces una decantación con éter dietílico, se añadieron éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[7-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-6-yodo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3(2H)-il]-L-fenilalanina (374 mg), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina (138 mg), dimetilformamida (5 mL) y solución acuosa de carbonato de sodio 2M (1.15 mL) y se agitó a 90°C durante 1.5 horas. Después de la eliminarlos de los materiales insolubles por filtración por Celite, se realizó el tratamiento usual obteniéndose un material en bruto (0,36 g). El material en bruto obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL) y se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadieron borohidruro de sodio (35 mg) y complejo trifluoroborano-éter dietílico (81 µL) y se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió de nuevo hasta 0°C se añadió agua y lentamente (0,26 mL). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió de nuevo a 0°C, se añadió una solución acuosa (5 mL) de Oxone (marca registrada) (1,3 g, comprado a Sigma-Aldrich) y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió además bisulfito de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, obteniéndose un material en bruto. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = gradiente 49:1 a 4:1,) obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 0,197 g (0,32 mmol, 60%)

EM (ESI MH⁺): 616

45 Proceso 2. Síntesis de éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-[7-fluoro-1-metil-6-[2-(metilamino)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3(2H)-il]-L-fenilalanina.

El compuesto obtenido en el Proceso 1 (0,197 g) se disolvió en cloruro de metileno (2 mL), y se añadieron a 0°C trietilamina (67 µL) y cloruro de metanosulfonilo (32 µL). Después de agitar la mezcla durante 2 horas, se realizó el tratamiento usual obteniéndose un material en bruto.

50 Se calentaron una solución hasta 50°C un solución en tetrahidrofurano (10 mL) de metilamina 2M y acetonitrilo (6 mL), y se añadió lentamente gota a gota una solución en acetonitrilo (6 mL) del material en bruto y se agitó durante una noche. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 51,7 mg

EM (ESI MH+): 629

Ejemplo 229. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-63).

5 Síntesis de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-{7-fluoro-1-metil-6-[2-(metilamino)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3(2H)-il}-L-fenilalanina.

Al compuesto del Ejemplo 228 (10 mg) se añadieron una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N (4 mL) y agua (0,8 mL) y se agitó a 90°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose el compuesto del epígrafe.

10 Rendimiento: 5,3 mg

EM (ESI MH+): 587

Ejemplo 230. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-64).

Síntesis de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-{1-metil-6-[2-(metilamino)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3(2H)-il}-L-fenilalanina.

15 El compuesto del epígrafe se obtuvo por los mismos procedimientos que los de los Procesos 1 y 2 del Ejemplo 228, y el del Ejemplo 229, excepto que como material de partida se utilizó éster metílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-6-yodo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalanina.

EM (ESI MH+): 569.

Ejemplo 232. Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-66).

20 Al compuesto del Ejemplo 144 se añadieron solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4N e isopropanol y se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (agua/acetonitrilo, conteniendo cada uno 0,1% de TFA), obteniéndose el compuesto deseado.

EM (ESI MH+): 597

Ejemplo 234 (de referencia). Síntesis del compuesto de la siguiente fórmula (E-68).

25 Proceso 1. Síntesis de éster isopropílico de 4-[(2-amino-5-yodobenzoil)amino]-N-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina.

30 Se disolvieron éster isopropílico de 4-amino-N-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina, monohidrato de 1-hidroxibenzotiazol (11,5 g) y ácido 5-yodoantranílico (17,8 g) en dimetilformamida (200 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (13,7 g) y se agitó temperatura ambiente durante 16 horas. La capa orgánica a la que se añadió acetato de etilo (1 L) se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 N (200 mL, 100 mL), agua (100 mL), ácido clorhídrico 0,1 N (200 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL, 100 mL), respectivamente. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y de eliminar el disolvente, se filtró un material sólido obtenido de un disolvente mixto de cloruro de metileno y hexano, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 37,06 g (57,88 mmol).

35 EM (ESI MH+): 640.

Proceso 2. Síntesis de éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-(6-yodo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3(2H)-il)-L-fenilalanina.

40 Se disolvió N,N-carbonildiimidazol (28,16 g) en 150 mL de dimetilformamida y se calentó hasta 80°C. Se añadió gota a gota una solución en dimetilformamida (150 mL) del compuesto obtenido en el Proceso 1 (37,06 g) y se agitó durante una noche. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (1 L) y agua (500 mL) y se realizó una extracción. La capa orgánica obtenida se lavó con agua (300 mL, 200 mL, 200 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el material sólido obtenido se puso en suspensión en cloruro de metileno y hexano. El material sólido obtenido se filtró y se secó obteniéndose el compuesto del epígrafe.

45 Rendimiento: 33,06 g.

EM (ESI MH+): 666.

Proceso 3. Síntesis de éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-(6-yodo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-(2H)-il-L-fenilalanina.

El compuesto obtenido en el Proceso 2 (33,06 g) y carbonato de potasio (14,5 g) se añadieron a dimetilformamida (200 mL), y luego se añadió adicionalmente yodometano (10 mL) y se agitó temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la eliminación de los materiales insolubles por filtración por Celite, se añadieron al filtrado acetato de etilo (1 L) y agua (300 mL) y se realizó una extracción. La capa orgánica obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1N (250 mL), agua saturada con bicarbonato de sodio (250 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), respectivamente. Después de la eliminación del disolvente, el material sólido obtenido se puso en suspensión en cloruro de metileno y hexano. El material sólido obtenido se filtró y se secó obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 31,85 g

EM (ESI MH⁺): 680

Proceso 4. Síntesis de éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-(6-carboxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-(2H)-il-L-fenilalanina.

El compuesto obtenido en el Proceso 3 se disolvió en dimetilformamida (140 mL) y se añadieron trietilamina (13,1 mL) y agua (8,5 mL). Después de burbujear monóxido de carbono, se añadió acetato de paladio (52 mg) y se agitó bajo atmósfera de monóxido de carbono a 70°C durante 11 horas. Después de la eliminación de los materiales insolubles por filtración por Celite, se eliminó dimetilformamida (aproximadamente 100 mL) a presión reducida. A continuación, se añadieron acetato de etilo (1 L) y ácido clorhídrico 1N (300 mL) y se realizó una extracción. La capa orgánica obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1N (200 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL, 200 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el material sólido obtenido se puso en suspensión en cloruro de metileno y hexano. El material sólido obtenido se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 27,23 g

EM (ESI MH⁺): 598

Proceso 5. Síntesis de éster isopropílico de N-(2,6-diclorobenzoil)-4-(6-hidroximetil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-(2H)-il-L-fenilalanina.

El compuesto obtenido en el Proceso 4 se disolvió en tetrahydrofurano (200 mL). Se añadió trietilamina (9,51 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (4,56 mL) y se agitó durante 30 minutos. Después de separar por filtración los materiales insolubles, el filtrado se enfrió hasta 0°C y se añadieron borohidruro de sodio (2,58 g) e hielo (5 trozos) y se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió más borohidruro de sodio (0,25 g) y se agitó durante 20 minutos. Se añadieron respectivamente ácido clorhídrico 1 N (74,8 mL), acetato de etilo y agua y se realizó una extracción. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,3 N, agua, agua saturada con bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de la eliminación del disolvente, el material sólido obtenido se puso en suspensión en cloruro de metileno y hexano. El material sólido obtenido se filtró y se secó, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Rendimiento: 25,69 g

EM (ESI MH⁺): 584

Ejemplo de referencia 4. Síntesis de éster isopropílico de 4-amino-N-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina (es decir, síntesis del (S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-3-(4-nitrofenil)propionato de isopropilo.

Proceso 1: Síntesis de éster isopropílico de 4-nitro-N-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina.

Se añadieron isopropanol (130 mL), tetrahydrofurano (50 mL) y ácido sulfúrico (0,44 mL) a 4-nitro-N-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina (2,95 g, 7,70 mmol) y se agitó a 50°C durante 5 días. Después de la eliminación del disolvente bajo presión reducida, el material sólido obtenido se lavó con agua y se secó, obteniéndose 3,28 g de un material sólido blanco.

EM (ESI) m/z 425 (MH⁺)

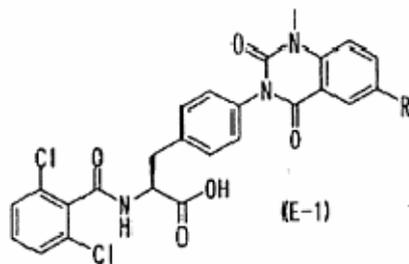
Proceso 2: Síntesis de éster isopropílico de 4-amino-N-(2,6-diclorobenzoil)-L-fenilalanina (es decir, síntesis del (S)-2-(2,6-diclorobenzoilamino)-3-(4-aminofenil)propionato de isopropilo.

Al material sólido obtenido en el Proceso 1 (98 mg) Se añadieron isopropanol (6 mL), tetrahydrofurano (3 mL) y Pt-S/C al 3% (20 mg) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar la solución de reacción, el filtrado se lavó con isopropanol y se eliminó bajo presión reducida, obteniéndose 92 mg del compuesto del epígrafe.

EM (ESI) m/z 395 (MH⁺)

A continuación se muestran las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos.

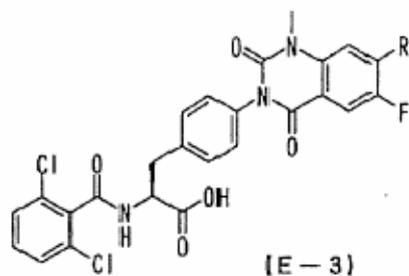
Tabla 1



Ejemplo	R-	EM encontrado (MH ⁺)
4		612
5		640
6		624

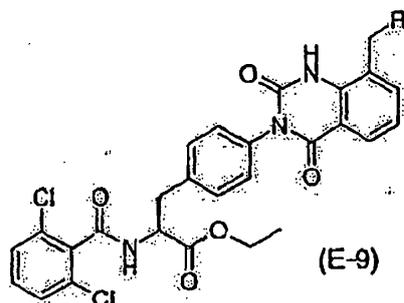
5

Tabla 3



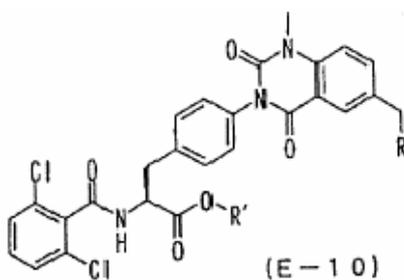
Ejemplo	R-	EM encontrado (MH ⁺)
13		630
14		658

Tabla 4



Ejemplo	R-	-R'	EM encontrado (MH+)
21		-H	569
22		-H	595
24			611

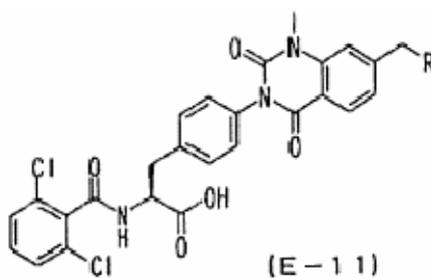
Tabla 5



5

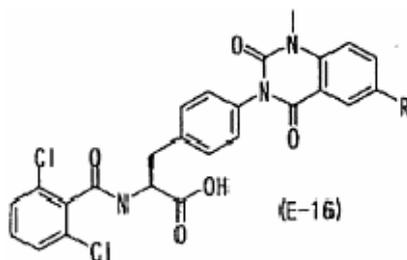
Ejemplo	R-	-R'	EM encontrado (MH+)
28		-H	569
30			611

Tabla 6



Ejemplo	R-	EM encontrado (MH+)
34		589
35		595

Tabla 10

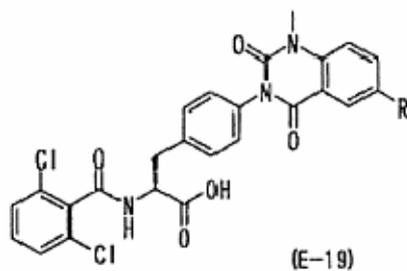


Ejemplo de referencia

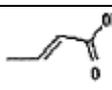
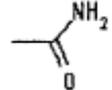
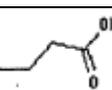
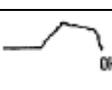
Ejemplo	R-	EM encontrado (MH+)
43	-I	638

5

Tabla 11

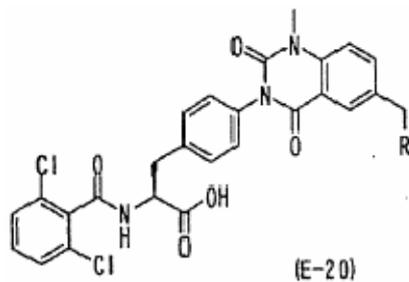


Ejemplos de referencia

Ejemplo	R-	EM encontrado (MH+)
49		582
50		555
51		584
52		570

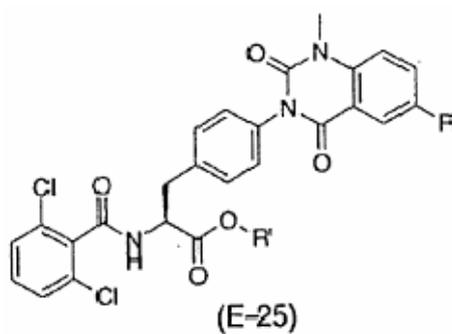
10

Tabla 12



Ejemplo	R-	EM encontrado (MH+)
53		611
54	-NHEt	569
55	-NEt ₂	597
56		595
57		609

Tabla 15-1



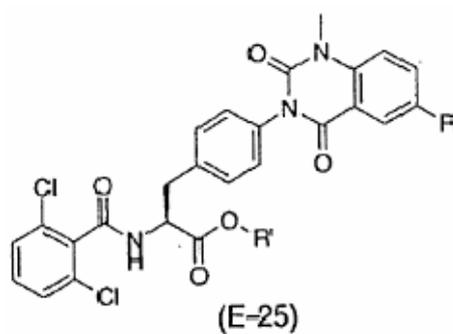
5

Ejemplos de referencia

Ejemplo	R-	-R'	EM encontrado (MH+)
65		-Me	595
66		-Et	609
67		-Et	583
68			597

69			668
70			597
71			611
72		-Me	583

Tabla 15-2



Ejemplos de referencia

Ejemplo	R-	-R'	EM encontrado (MH+)
73		-Et	597
74			611
75			625
76			682
77		-Me	579
78		-Et	593
79			607
80			621

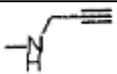
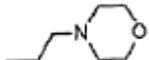
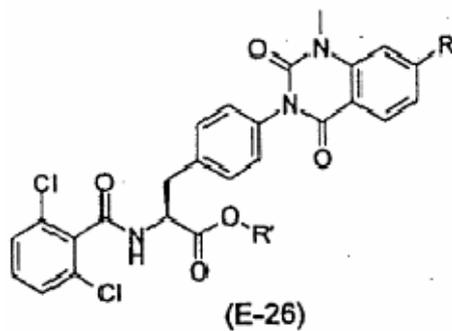
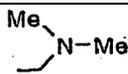
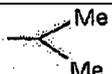
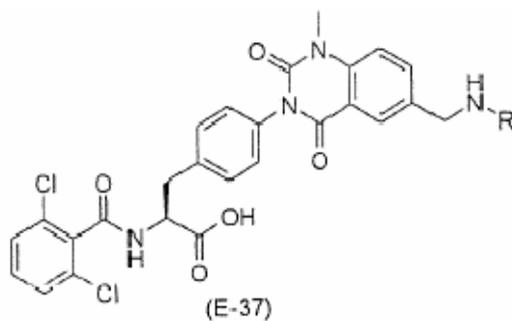
81			678
----	---	---	-----

Tabla 16



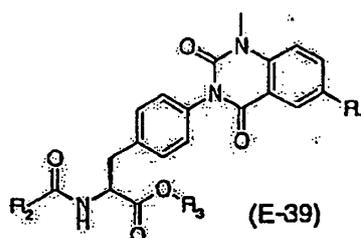
Ejemplo	R-	-R'	EM encontrado (MH+)
85			611

5 Tabla 18



Ejemplo	R-	EM encontrado (MH+)
98		583
99		555

Ejemplo 19-2



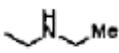
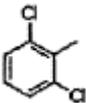
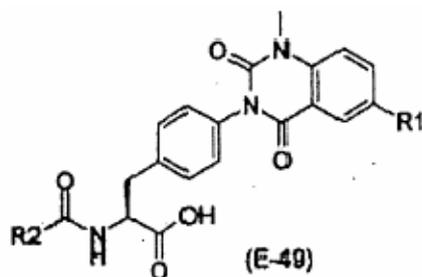
Ejemplo	Método	-R ₁	-R ₂	-R ₃	EM encontrado (MH ⁺)
111	C				611

Tabla 23



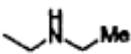
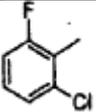
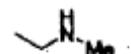
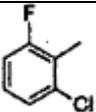
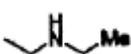
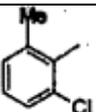
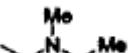
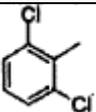
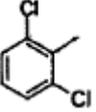
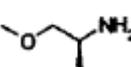
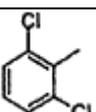
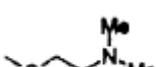
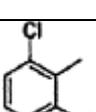
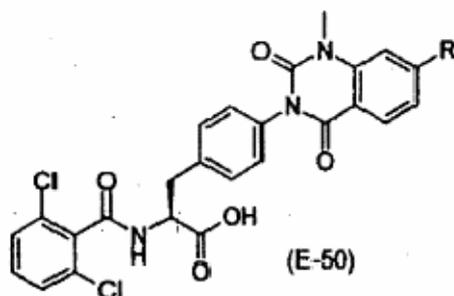
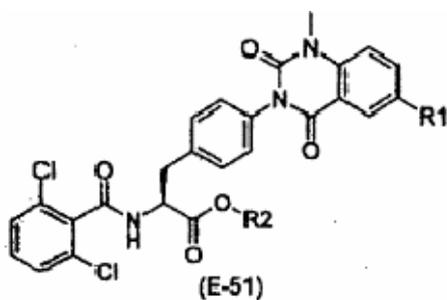
Ejemplo	-R ₁	-R ₂	EM encontrado (MH ⁺)
135			553
136			539
137			549
139			583
140 (Ref)			528
141			585
142			599

Tabla 24



Ejemplo	R-	EM encontrado (MH+)
143		569
144		555
145		583
146		597

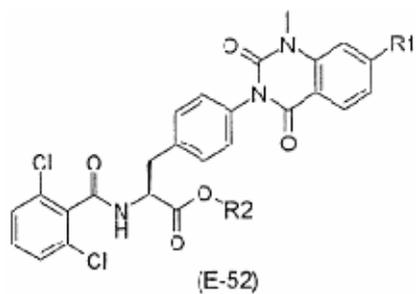
Tabla 25



5

Ejemplo	-R ₁	-R ₂	EM encontrado (MH+)
151			597
138			625
154 (Ref)			570
155			641

Tabla 26



Ejemplo	-R ₁	-R ₂	EM encontrado (MH ⁺)
156			611
159			625

Tabla B

Ejemplo	R-	EM encontrado (MH ⁺)
174		583
175		623
176		637
177		625
178		639
179		653
180		637
181		639
182		639

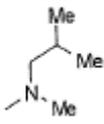
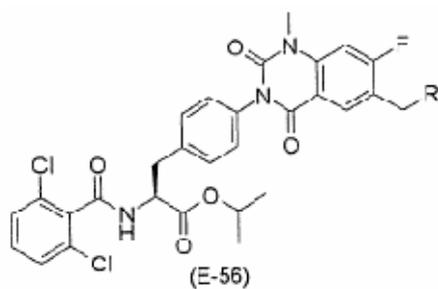
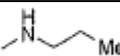
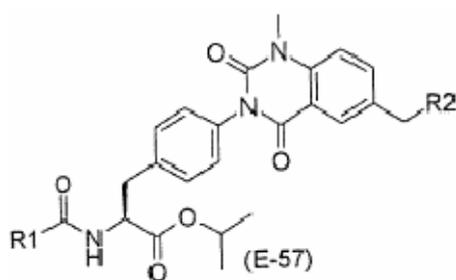
183		653
-----	---	-----

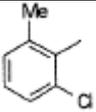
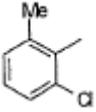
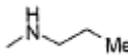
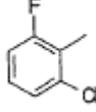
Tabla C



Ejemplo	R-	EM encontrado (MH ⁺)
184		615
185		629
186		643

5 Tabla D



Ejemplo	-R ₁	-R ₂	EM encontrado (MH ⁺)
187			577
188			605
189			581

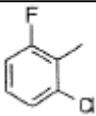
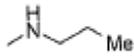
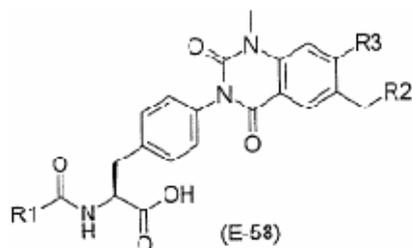
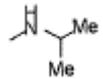
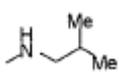
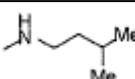
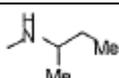
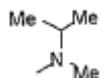
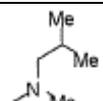
190			609
-----	---	--	-----

Tabla E-1



Ejemplo	-R ₁	-R ₂	-R ₃	EM encontrado (MH ⁺)
191			-H	541
192			-H	581
193			-H	595
194			-H	583
195			-H	597
196			-H	611
197			-H	595
198			-H	597
199			-H	597
200			-H	611

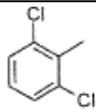
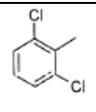
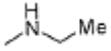
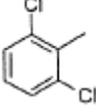
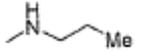
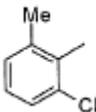
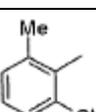
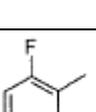
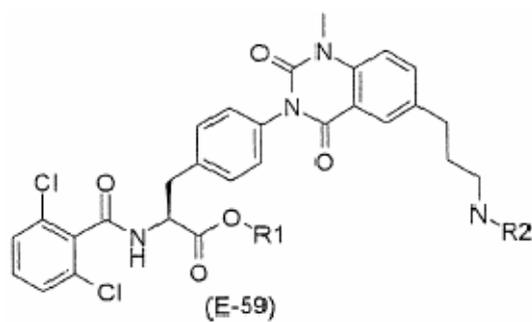
201			-F	573
202			-F	587
203			-F	601
204			-H	577
205			-H	605
206			-H	609

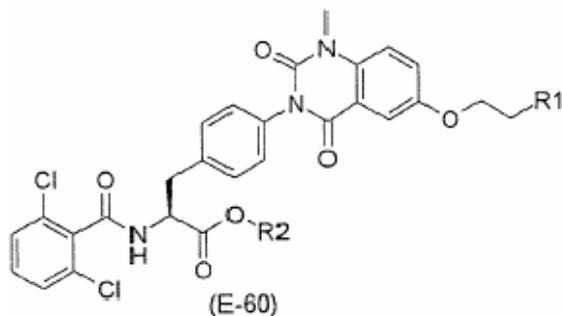
Tabla F



Ejemplo	-R ₁	-R ₂	EM encontrado (MH ⁺)
207	-H		583
208	-H		597
209	-H		611
210			625
211			639

212			653
-----	---	---	-----

Tabla G



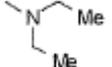
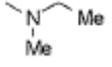
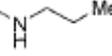
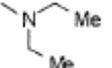
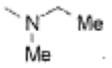
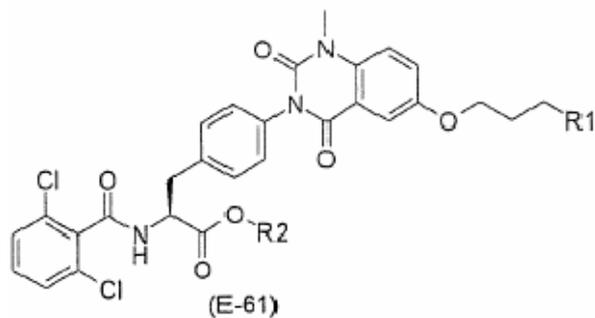
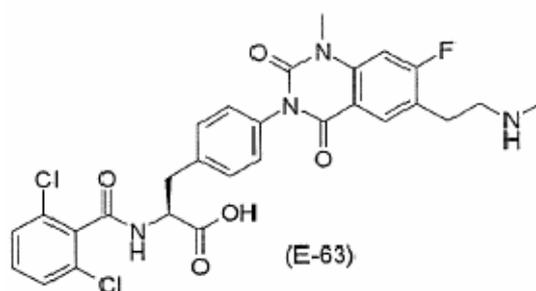
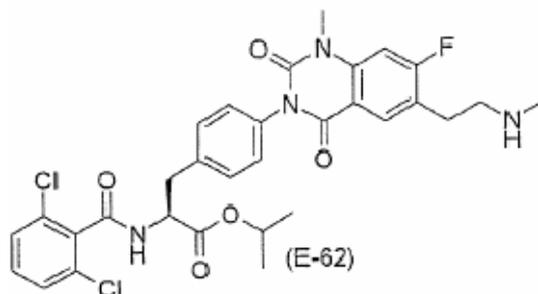
Ejemplo	Método	-R ₁	-R ₂	EM encontrado (MH ⁺)
213	A			641
214	A			655
215	B			669
216	B			655
217	C			667
218	B			627
219	-		-H	599
220	-		-H	613
221	-		-H	627
222	-		-H	613
223	-		-H	625
224	-		-H	585

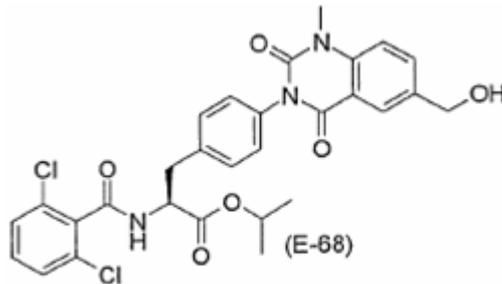
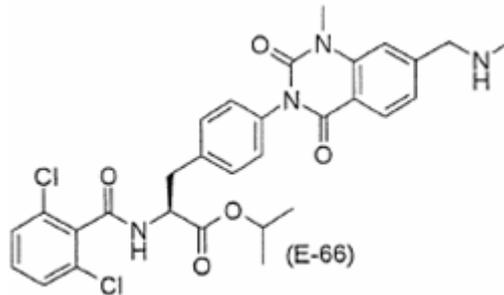
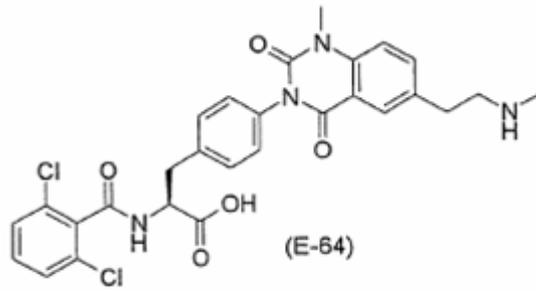
Tabla H



Ejemplo	Método	-R ₁	-R ₂	EM encontrado (MH ⁺)
225	B			641
226	-		-H	599
227	-		-H	613

Los compuestos de los Ejemplos 228 a 236

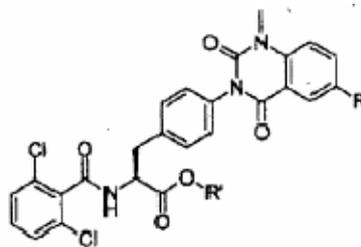




Ejemplo de referencia

- 5 Además, los compuestos que indican las siguientes fórmulas químicas estructurales se producen fácilmente por los mismos métodos que en los Ejemplos anteriormente mencionados o los métodos de síntesis, o por aplicación de algunas modificaciones de dichos métodos que se explican por sí mismas para un experto en la técnica..

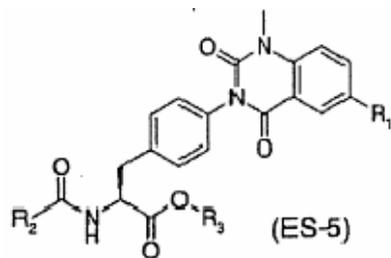
Tabla 28



(ES-1)

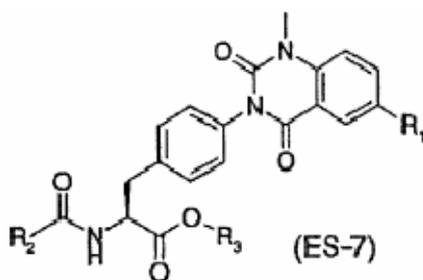
-R	-R'	-R	-R

Tabla 32



-R ₁	-R ₂	-R ₃

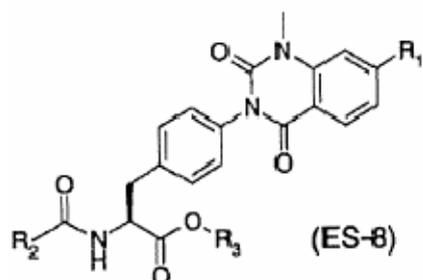
Tabla 34



5

-R ₁	-R ₂	-R ₃

Tabla 35



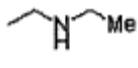
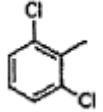
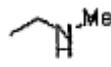
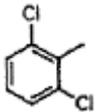
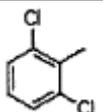
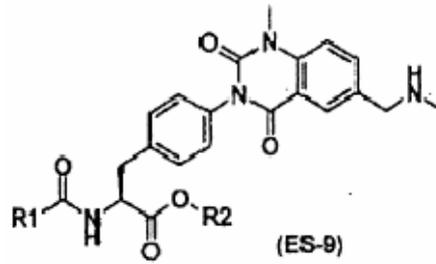
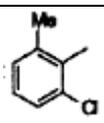
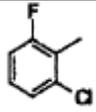
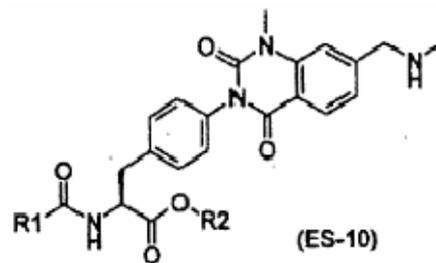
-R ₁	-R ₂	-R ₃
		
		
		

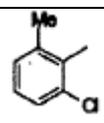
Tabla 36



-R ₁	-R ₂
	
	

5 Tabla 37



-R ₁	-R ₂
	

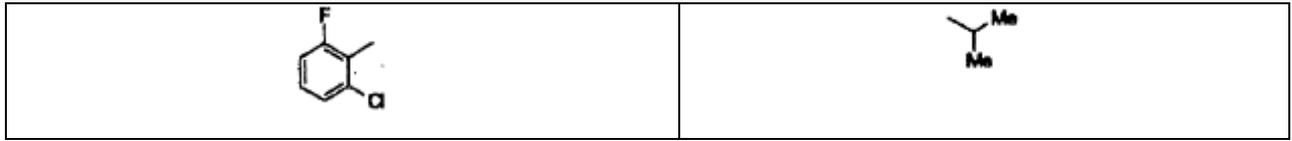
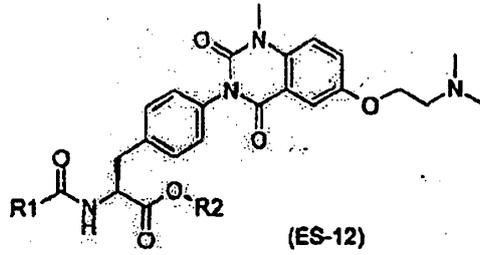
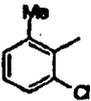
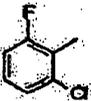
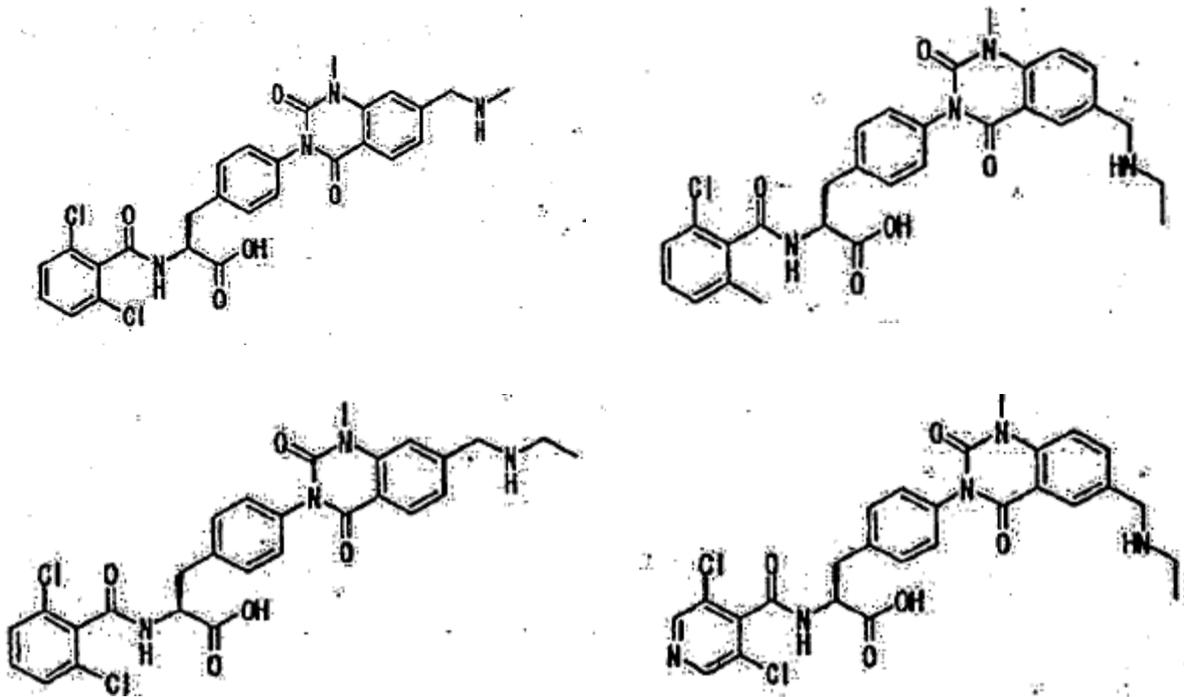


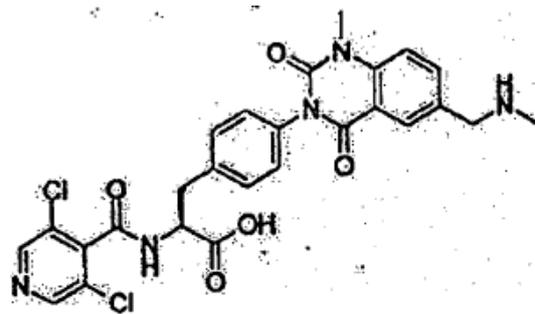
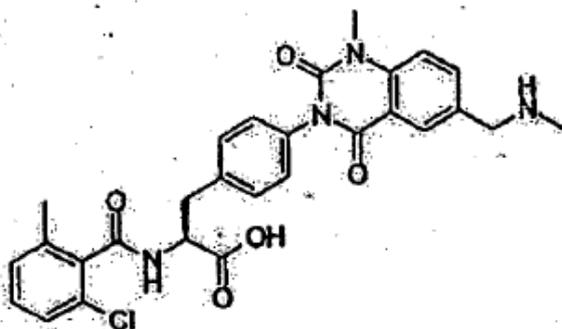
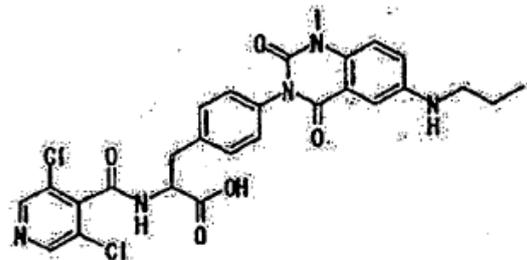
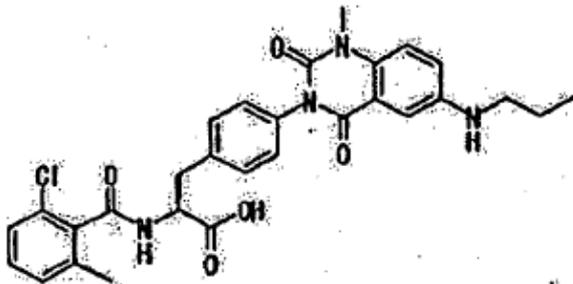
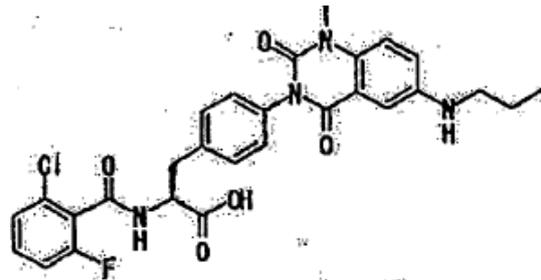
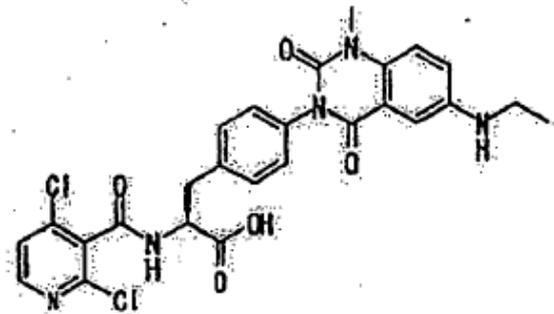
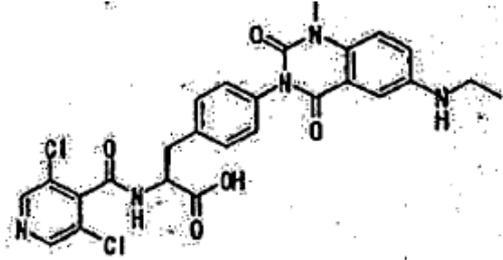
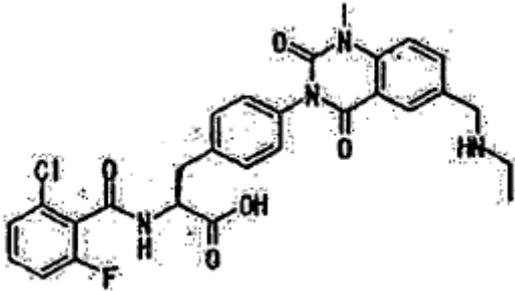
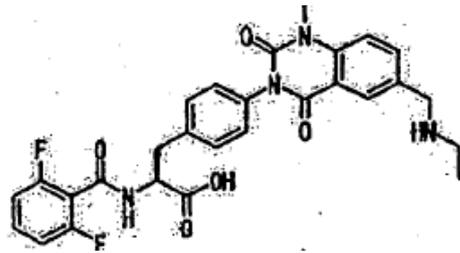
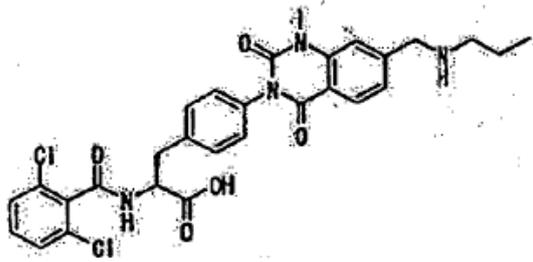
Tabla 39

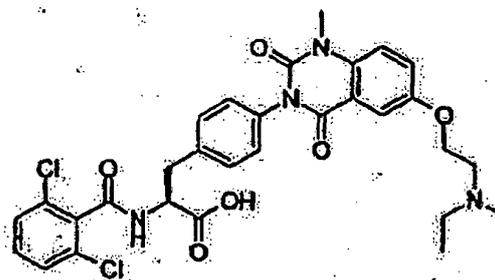
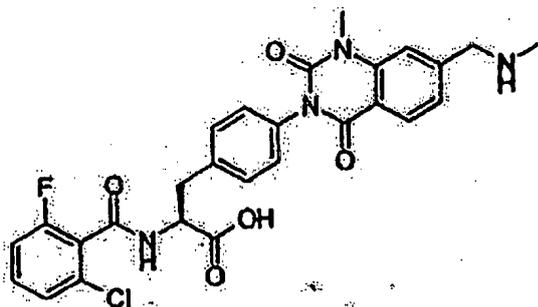
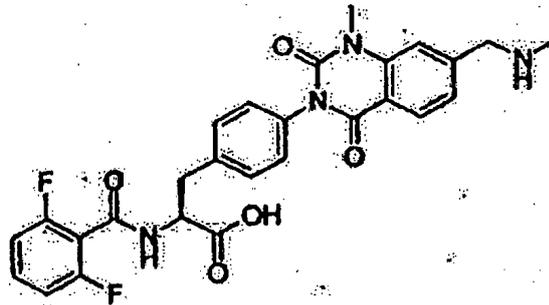
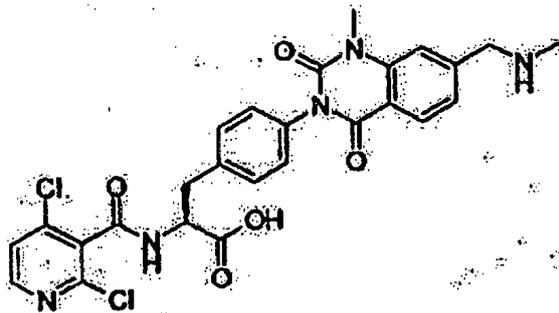
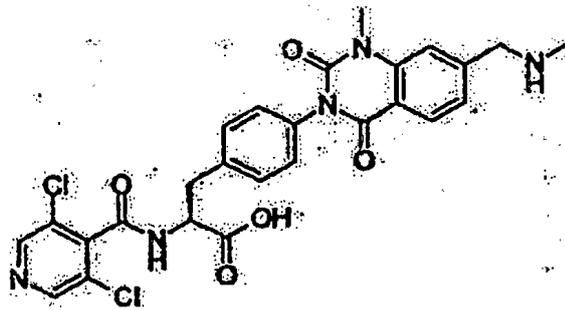
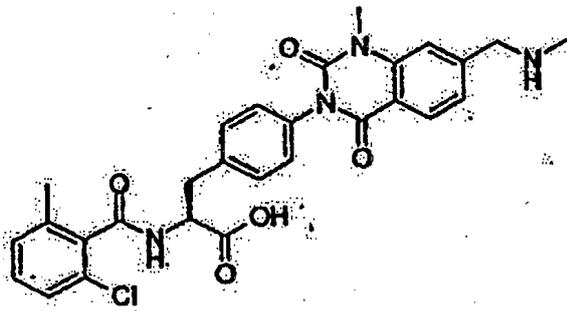
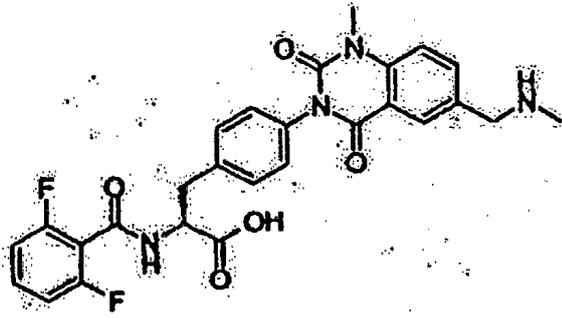
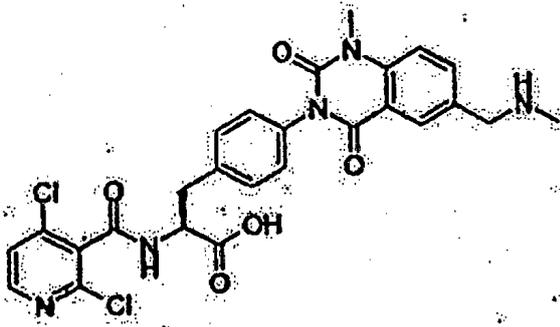


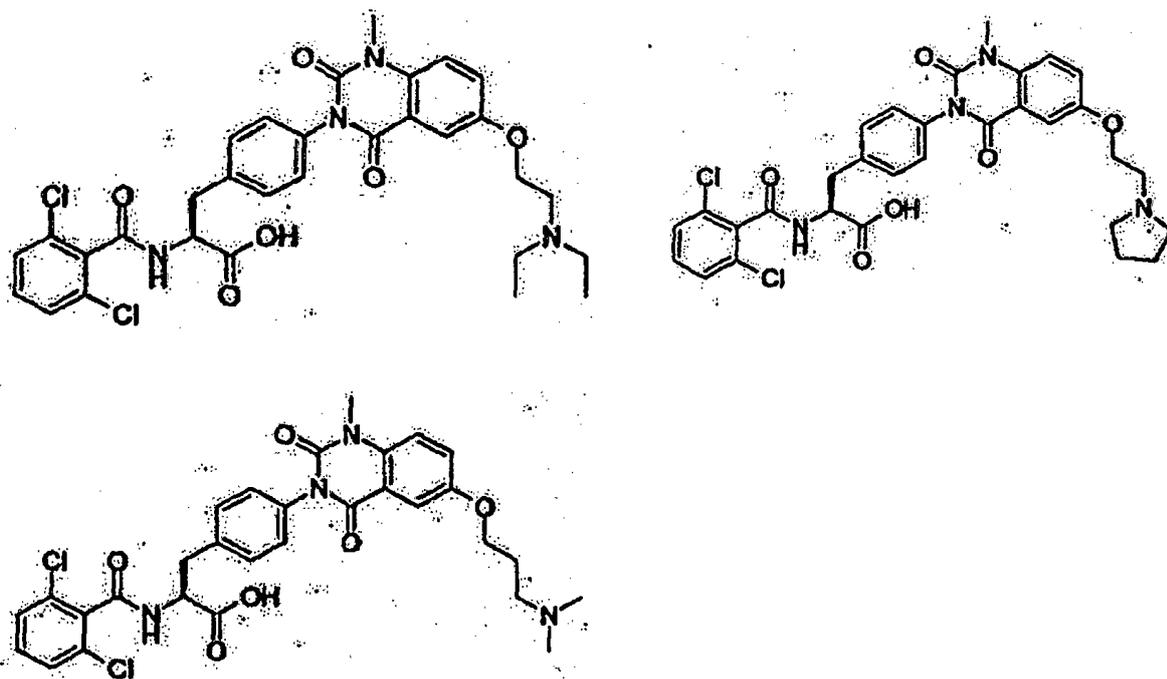
-R1	-R2		-R1	-R2
				

5









Ejemplo de ensayo 1.

Ensayo de actividad antagonista de la unión VCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 1$ en presencia de suero sanguíneo.

Se determinó la capacidad antagonista de una sustancia de ensayo de la unión de la cepa celular de linfocitos T humanos, Jurkat (ATCC TIB-152), que se sabe que expresa la unión de la integrina $\alpha 4\beta 1$ a VCAM-1.

- 5 Se añadieron a una placa de microtitulación de 96 pocillos (Nunc Maxisorp) 50 μL /pocillo de una solución (500 ng/mL) de VCAM-1/Fc humana recombinante (R&D Systems) diluida con tampón A (NaHCO_3 0,1 M, pH 9,6). Después de la incubación a 4°C durante una noche y de lavado una vez con PBS, se añadió en una cantidad de 150 μL /pocillo un tampón (tampón B) obtenido diluyendo Block Ace (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.) con PBS hasta la mitad de su concentración. Después de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas, se eliminó el tampón B y la placa se lavó con una vez PBS.

Las células Jurkat se lavaron una vez con medio de Eagle modificado por Dulbecco (SIGMA, en adelante denominado "DMEM"). A continuación, las células se pusieron de nuevo en suspensión en un tampón de unión (DMEM que contenía HEPES 20 mM, BSA al 0,1%, MnCl_2 2 mM y suero sanguíneo humano (Sigma)) hasta que se obtuvieron 1×10^6 células/mL.

- 15 A una placa de 96 pocillos, de fondo redondo (IWAKI) se añadieron 60 μL de una sustancia de ensayo a diversas concentraciones obtenidas por dilución con el tampón de unión. Inmediatamente después, se añadieron 60 μL de células Jurkat (1×10^6 células/mL) y se agitó en un agitador de placas (IKA-Labor Technik, IKA-SCHUTTLE MTS-4) a 1000 rpm durante 10 segundos. En 120 μL de la suspensión celular a la que se había añadido la sustancia de ensayo, cada 100 μL se transfirieron a una placa recubierta con VCAM-1/Fc y se incubó en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de agitación en el agitador de placas a 1000 rpm durante 30 segundos, la solución se retiró inmediatamente. A continuación las células no unidas se retiraron por lavado una vez con PBS. Se añadió un tampón C (PBS que contenía Tritón X-100 al 0,82%) a la placa en una cantidad de 70 μL /pocillo. Después de agitación en el agitador de placas a 1000 rpm durante 5 minutos, se lisaron las células Jurkat unidas. Después de centrifugar las células en un centrifuga de placas (SIGMA 4-15C) a temperatura ambiente a 2500 rpm durante 5 minutos, se transfirieron 50 μL del líquido sobrenadante a una placa de microtitulación de 96 pocillos (Nunc Maxisorp). Se añadieron 50 μL del tampón de sustrato (ensayo de citotoxicidad no radiactivo, CytoTox 96 Promega), se agitó en un agitador de placas a 1000 rpm durante 10 segundos y se hizo reaccionar en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 50 μL de la solución de parada (ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96 Promega,) a y se agitó en un agitador de placas a 1000 rpm durante 10 segundos. Se determinó con un lector de placas (Molecular Devices, Vmax) su absorbancia a 490 nm. La absorbancia así obtenida detecta una actividad de la lactato-deshidrogenasa (LDH) disuelta en el líquido sobrenadante de cada pocillo. Es decir, la absorbancia es proporcional al número de células Jurkat que quedaban en la placa por la unión a VCAM-1. El ensayo se llevó a cabo por duplicado y se determinó la

tasa de unión de cada sustancia de ensayo a diversas concentraciones, mientras que se determinó que la absorbancia del pocillo exento de sustancia de ensayo era del 100% y se determinó que la absorbancia del pocillo exento de células Jurkat era 0%. Se calculó la concentración para la inhibición del 50% de la unión, CI_{50} . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla de resultados 1.

5 Tabla de resultados 1. Ensayo de actividad antagonista de la unión por VCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 1$ (CI_{50} , nM)

Ejemplo	CI_{50} [nM]		Ejemplo	CI_{50} [nM]		Ejemplo	CI_{50} [nM]
4	14,0		98	18,1		208	13,4
5	10,8		99	11,2		209	15,2
6	8,9		136	10,5		219	11,9
13	5,5		139	8,4		220	16,9
14	5,8		141	12,2		221	19,7
28	13,9		142	14,7		222	19,5
34	10,5		143	7,0		223	14,6
35	7,9		144	4,9		224	12,4
53	23,3		145	3,8		226	9,2
54	14,5		146	7,9		229	14,7
55	14,2		191	12,9		230	11,7
56	13,1		192	17,9		*	148,8
57	16,6		193	8,2			
			194	6,9			
			195	6,4			
			196	5,3			
			197	6,3			
			198	5,7			
			199	18,0			
* es un compuesto del Ejemplo 1 del documento WO 02/16329 (literatura de patentes 14).							

Ejemplo de ensayo 2.

Estudio farmacocinético por administración intravenosa a ratas.

10 Después de que se pesaron en una balanza los compuestos de la presente invención en donde R11 a R141 son un grupo hidroxilo, que eran formas activas, se disolvieron en dimetilsulfóxido hasta 10 mg/mL. Se añadieron polietilenglicol 400 y el agua destilada para preparar 1 mg/mL de una solución para administración. Se administró intravenosamente en una sola dosis 1 mg/mL de la solución de administración a una rata Wistar en una cantidad de

1 mL/kg. 1, 5, 10, 30, 60 y 180 minutos después, se determinó por cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CL/EM) la concentración de fármaco en el plasma sanguíneo obtenida extrayendo sangre de su vena cervical bajo anestesia durante toda la extracción. A partir de los resultados obtenidos, se calculó el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el tiempo cero hasta infinito (AUCinf (iv)) de acuerdo con el método trapezoidal del análisis farmacocinético. Se calculó la eliminación total del cuerpo (CLtot, [L/h/kg]) como un índice de desaparición del fármaco en el plasma sanguíneo a partir de una dosis [mg/kg] y AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$] de acuerdo con la fórmula: $\text{CL}_{\text{tot}} = \text{Dosis} \div \text{AUC}_{\text{inf}}(\text{iv})$. Los resultados obtenidos muestran en el Tabla de resultados 2.

Tabla de resultados 2. Eliminación total del cuerpo en la administración intravenosa a una rata (CLtot, [L/h/kg])

Ejemplo	CLtot [L/h/kg]
28	0,1
34	0,31
54	0,27
99	0,23
135	0,17
137	0,24
*	1,89

* es un compuesto del Ejemplo 1 del documento WO 02/16329 (literatura de patentes 14).

10 **Ejemplo de ensayo 3.**

Estudio farmacocinético por administración oral a ratas.

Después de que se pesaron en una balanza los compuestos de la presente invención en donde R11 a R141 son diferentes de un grupo hidroxilo, que compuestos profármacos, se disolvieron en dimetilsulfóxido hasta 100 mg/mL. Se añadió una solución mixta de polietilenglicol 400:propilenglicol = 1:1 para preparar 2,5 mg/mL de una solución de administración. Se administraron por vía oral 2,5 mg/mL de la solución de administración a una rata Wistar macho (de 7 a 9 semanas) en una cantidad de 4 mL/kg. 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 u 8 horas después, se extrajo sangre de su vena cervical bajo anestesia con una jeringa tratada con dichlorvos que es un inhibidor de esterasa. A continuación, la sangre se transfirió a un tubo tratado con heparina y se centrifugó, y se obtuvo el plasma sanguíneo. Se añadió en dos de sus partes al plasma sanguíneo obtenido una sustancia patrón interno que contenía acetonitrilo y se determinó por CL/EM/EM la concentración de la forma activa correspondiente, en donde R11 a R141 son grupos hidroxilo. A partir de los resultados obtenidos, se calculó el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el tiempo cero hasta infinito de la forma activa, es decir, (AUCinf (po)). Se calculó la biodisponibilidad (BA) a partir de la AUCinf (iv) de la forma activa en la administración intravenosa obtenida a partir del Ejemplo de ensayo 2 por la siguiente fórmula:

25
$$\text{BA} (\%) = [\text{AUC}_{\text{inf}}(\text{po})/\text{dosis}(\text{po})] / [\text{AUC}_{\text{inf}}(\text{iv})/\text{dosis}(\text{iv})] \times 100$$

AUCinf: el área bajo la curva de concentración plasma-tiempo desde tiempo cero hacia infinito de la forma activa en la administración oral o intravenosa

Dosis: dosis oral o intravenosa (de la forma activa).

Los resultados obtenidos muestran en la Tabla de resultados 3.

30 **Tabla de resultados 3. Estudios farmacocinético en la administración oral a ratas.**

Ejemplo	BA (%)
111	13
*	2,7

Ejemplo	AUC 0-∞ (μmol·h/L)
111	6,63
*	0,27

* es un compuesto del Ejemplo 190 del documento WO 02/16329 (literatura de patentes 14) y corresponde a un compuesto éster metílico del Ejemplo 1 del documento WO 02/16329 (literatura de patentes 14).

5 **Ejemplo de ensayo 4.**

Actividad para elevar el número de linfocitos en la sangre periférica en ratas.

Después de que se administra *in vivo* la sustancia inhibidora de la unión entre la integrina α4 y VCAM-1, en el caso en que su actividad inhibidora actúe eficazmente, se sugiere que el número de linfocitos en la sangre periférica es creciente por la inhibición de la adhesión de los linfocitos a los vasos sanguíneos u órganos (literaturas no de patentes 45 y 47). Se examinó la actividad de los compuestos de la presente invención para elevar el número de linfocitos en ratas.

Se preparó una solución de dosificación disolviendo los compuestos de la presente invención en dimetilsulfóxido, añadiendo la solución mixta polietilenglicol 400:propilenglicol = 1:1 y e invirtiendo el tubo repetidas veces. La concentración final de DMSO se ajustó a 2,5%.

La solución para dosificación de una sustancia de ensayo (3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg) se administró por vía oral a una rata Wistar macho (de 6 a 8 semanas) en una cantidad de 4 mL/kg. Después de transcurrir el tiempo establecido después de la administración, la sangre se extrajo sangre de la vena abdominal grande bajo anestesia y se agitó en un recipiente recubierto de EDTA-2K para la recogida de sangre. A continuación, se determinó el número de linfocitos en la sangre periférica por un analizador automatizado para hematología completa (SF-3000, Sysmex). El ensayo se realizó con n = 5, y se calculó la relación (%) del número de linfocitos en la sangre periférica en un grupo al que se administró la sustancia de ensayo en comparación con un grupo tratado con el vehículo (grupo de control), mientras se determinó que el valor medio del número de linfocitos en la sangre periférica en un grupo de control era 100%

Los resultados obtenidos se muestran en el Tabla de resultados 4.

25 Tabla de resultados 4. (Nº1). Ensayo de elevación de la actividad el número de linfocitos en la sangre periférica por administración oral a ratas.

Ejemplo Nº	3 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
	1 hora después	6 horas después	6 horas después	12 horas después
WO 02/16329 El compuesto del Ejemplo 190	O (195%)	X (≤100%)	X (131%)	X (120%)
71	O	-	-	-
111	O	O	O	O
30	-	-	O	-
85	-	-	O	-
Criterio	195% o más	125% o más	150% o más	150% o más

O: pasa (criterio de medición o más)

X: falla (menos que el criterio de medición)

-: no evaluado

Tabla de resultados 4 (Nº2).

Ejemplo Nº	3 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
	1 hora después	6 horas después	6 horas después	12 horas después
138	-	-	-	O
151	-	-	-	O
155	-	-	-	O
156	-	-	O	-
174	-	-	-	O
176	-	-	-	O
177	-	-	-	O
178	-	-	-	O
179	-	-	-	O
Criterio	195% o más	125% o más	150% o más	150% o más

O: pasa (criterio de medición o más)

X: falla (menos que el criterio de medición)

-: no evaluado

5 Tabla de resultados 4 (Nº 3)

Ejemplo Nº	3 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
	1 hora después	6 horas después	6 horas después	12 horas después
180	-	-	-	O
181	-	-	-	O
182	-	-	-	O
183	-	-	-	O
184	-	-	-	O
185	-	-	-	O
186	-	-	-	O
187	-	-	-	O
188	-	-	-	O
189	-	-	-	O
190	-	-	-	O
210	-	-	-	O
211	-	-	-	O

ES 2 548 853 T3

212	-	-	-	O
213	-	-	-	O
214	-	-	-	O
215	-	-	-	O
216	-	-	-	O
217	-	-	-	O
218	-	-	-	O
225	-	-	-	O
228	-	-	-	O
232	-	-	-	O
Criterio	195% o más	125% o más	150% o más	150% o más

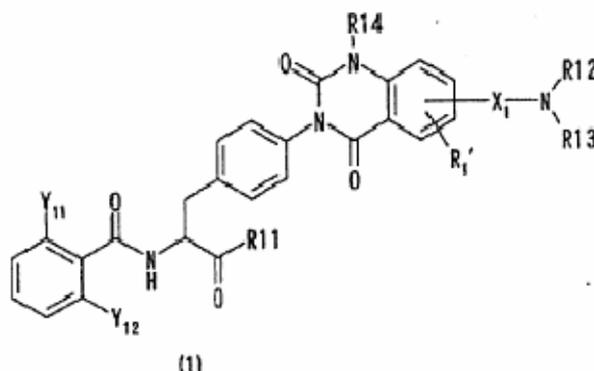
O: pasa (criterio de medición o más)

X: falla (menos que el criterio de medición)

-: no evaluado

REIVINDICACIONES

1.- Un derivado de fenilalanina de la siguiente fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



- 5 en donde R11 representa un grupo hidroxilo, un grupo isopropiloxi, un grupo morfolinoetiloxi o un grupo benciloxi que puede estar sustituido con uno o varios grupos metilo o uno o varios grupos metoxi, R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acetilo o un grupo metiloxicarbonilo, o N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo un 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo en los que la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- 10 R14 representa un grupo metilo o un grupo etilo,
- R1' representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,
- X1 representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)-, -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)CH(R1d)-, -N(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, -OCH(R1a)CH(R1b)-, -OCH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)- o 1,3-pirrolidinileno, en donde R1a, R1b, R1c y R1d representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, e
- 15 Y11 e Y12 representan cualquiera de las combinaciones, (Cl, Cl), (Cl, Me), (Cl, F), (F, F) y (F, Me).
- 2.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), un grupo alquilo en R12 y R13 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y X1 representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)-, -N(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, -OCH(R1a)CH(R1b)- o 1,3-pirrolidinileno.
- 20 3.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en la fórmula (1), X1 representa -CH(R1a)-, -CH2CH2-, -N(R1a)CH2CH2-, o 1,3-pirrolidinileno, en donde R1a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 25 4.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo en los que la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
- 5.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en la fórmula (1), R12 representa un grupo metilo o un grupo etilo,
- 30 R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o
- N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 4-morfolinilo,
- R14 representa un grupo metilo,
- R1' representa un átomo de hidrógeno,
- X1 representa -CH2- que está localizado en la posición sexta, séptima u octava del anillo de quinazolinodiona,
- 35 e Y11 e Y12 representan cualquiera de las combinaciones (Cl, Cl), (Cl, Me), (Cl, F), (F, F) y (F, Me).
- 6.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en la fórmula (1), R12 representa un grupo metilo o un grupo etilo,

- R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o
 N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 4-morfolinilo,
 R14 representa un grupo metilo,
 R₁' representa un átomo de hidrógeno,
- 5 X₁ representa -CH₂-, que está localizado en la posición sexta, séptima u octava del anillo de quinazolidiona, e
 Y₁₁ e Y₁₂ cada uno representa Cl.
- 7.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en la fórmula (1), R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,
 X₁ representa -CH₂-, que está localizado en la posición sexta, séptima u octava del anillo de quinazolidiona e
- 10 Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl,Cl).
- 8.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 7, en donde en la fórmula (1), R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y
 X₁ representa -CH₂-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolidiona.
- 9.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 7, en donde en la fórmula (1), R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y
- 15 X₁ representa -CH₂-, que está localizado en la posición séptima del anillo de quinazolidiona.
- 10.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un grupo metilo o un grupo etilo,
 R14 representa un grupo metilo,
- 20 R₁' representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, que está localizado en la posición sexta o séptima del anillo de quinazolidiona,
 X₁ representa -N(CH₃)CH₂CH₂- o 1,3-pirrolidinileno, que está localizado en la posición sexta o séptima del anillo de quinazolidiona, e
 Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl,Cl).
- 25 11.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o
 N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo o un grupo 4-morfolinilo,
 R14 representa un grupo metilo o un grupo etilo,
- 30 R₁' representa un átomo de hidrógeno,
 X₁ representa -OCH(R1a)CH(R1b)- en donde R1a y R1b representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, e
 Y₁₁ e Y₁₂ representan una de las combinaciones (Cl, Cl), (Cl, Me), (Cl, F), (F, F) y (F, Me).
- 35 12.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 11, en donde en la fórmula (1), R12 y R13 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,
 R14 representa un grupo metilo, e
 Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl, Cl).
- 40 13.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,
 R12 representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
 R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o

N(R12)(R13) representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo, en los que la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R14 representa un grupo metilo,

5 R₁' representa un átomo de hidrógeno,

X₁ representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)-, -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)- o -CH(R1a)CH(R1b)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa un átomo de hidrógeno, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl, Cl).

10 14.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

R14 representa un grupo metilo,

15 R₁' representa un átomo de hidrógeno,

X₁ representa -CH(R1a)- o -CH(R1a)CH(R1b)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a y R1b representa un átomo de hidrógeno, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl, Cl).

20 15.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

R13 representa un átomo de hidrógeno,

R14 representa un grupo metilo,

R₁' representa un átomo de hidrógeno,

25 X₁ representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)- o -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa un átomo de hidrógeno, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl, Cl).

16.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

30 R12 representa un grupo metilo o un grupo etilo,

R13 representa un átomo de hidrógeno,

R14 representa un grupo metilo,

R₁' representa un átomo de hidrógeno,

35 X₁ representa -CH(R1a)-, -CH(R1a)CH(R1b)- o -CH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa un átomo de hidrógeno, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl, Cl).

17.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

40 R12 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isobutilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilo, un grupo sec-butilo o un grupo isopentilo,

R13 representa un átomo de hidrógeno,

R14 representa un grupo metilo,

R₁' representa un átomo de hidrógeno,

X₁ representa -CH(R1a)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde R1a, representa un átomo de hidrógeno, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl, Cl).

5 18.- El derivados de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo hidroxilo o un grupo isopropiloxi,

R12 representa un átomo de hidrógeno o grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R13 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o

10 N(R12)R13 representa un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-tiomorfolinilo, un grupo 3-tetrahidrotiazolilo o un grupo 1-piperazinilo, en los que la posición cuarta puede estar sustituida con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R14 representa un grupo metilo,

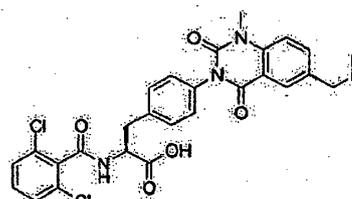
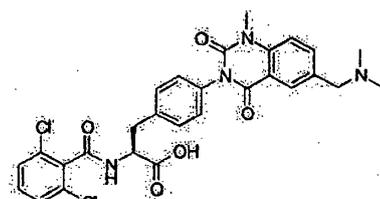
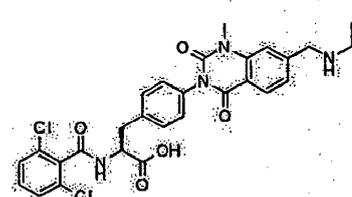
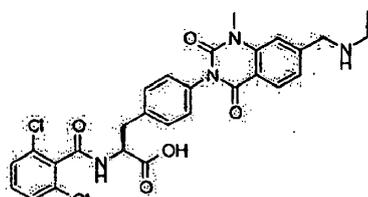
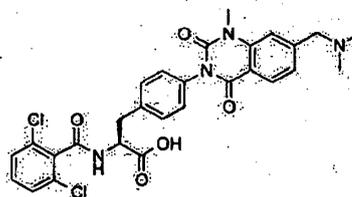
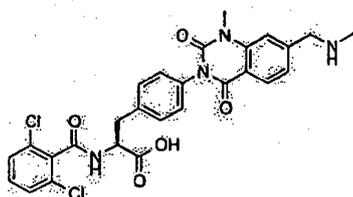
R₁' representa un átomo de hidrógeno,

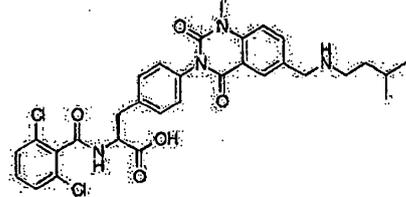
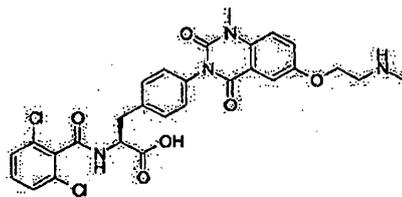
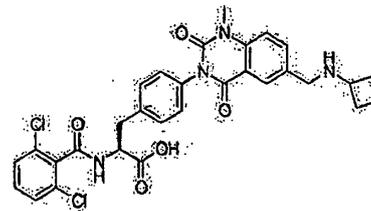
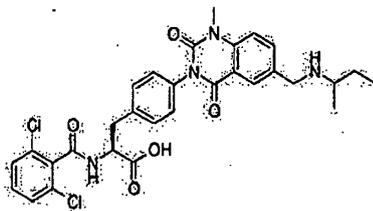
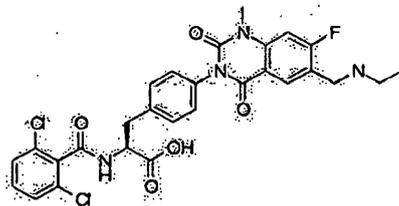
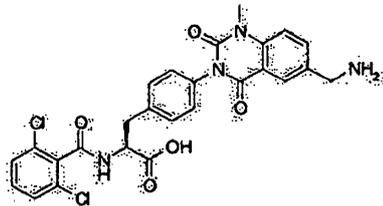
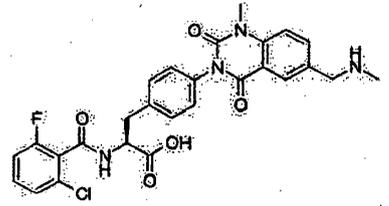
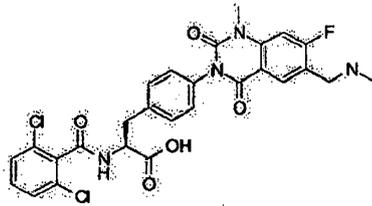
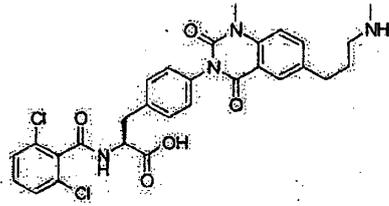
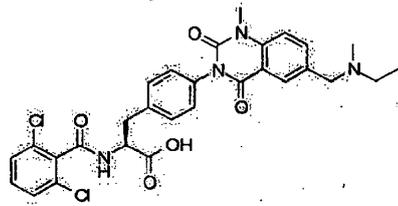
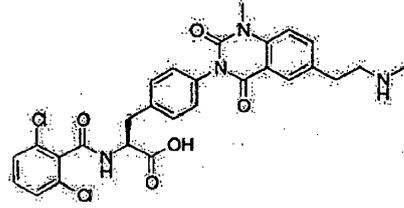
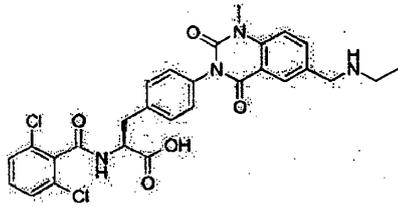
15 X₁ representa -OCH(R1a)CH(R1b)- o -OCH(R1a)CH(R1b)CH(R1c)-, que está localizado en la posición sexta del anillo de quinazolindiona, en donde cada uno de R1a, R1b y R1c representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, e

Y₁₁ e Y₁₂ representan la combinación (Cl, Cl).

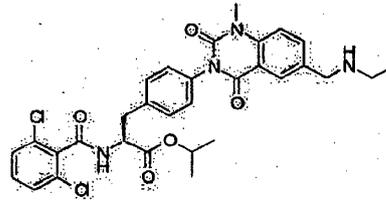
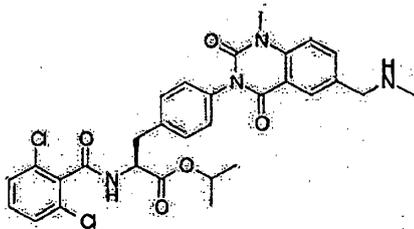
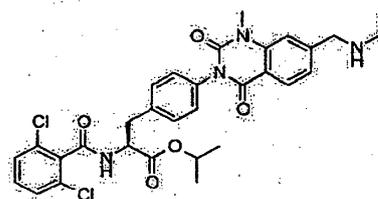
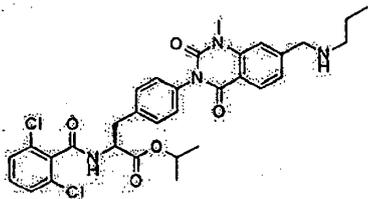
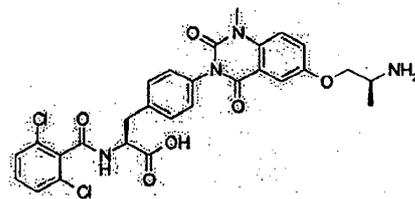
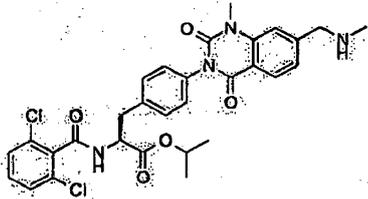
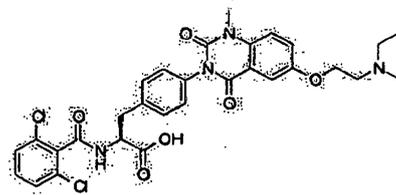
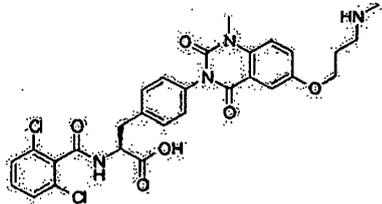
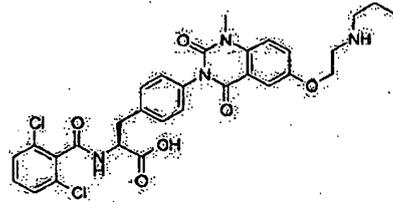
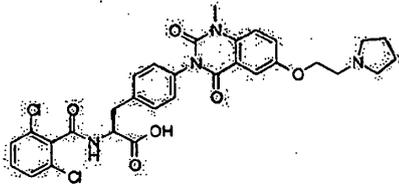
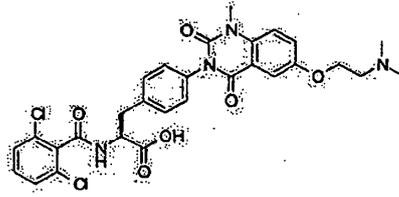
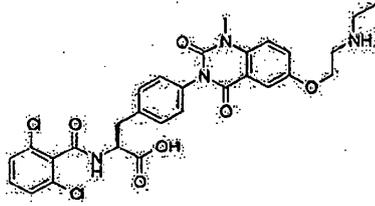
19.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde en la fórmula (1), R11 representa un grupo isopropiloxi.

20 20.- El derivado de fenilalanina o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado está representado por una de las fórmulas siguientes:

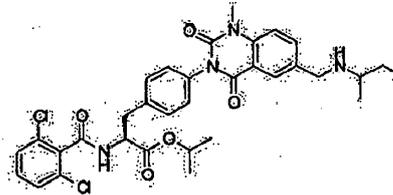
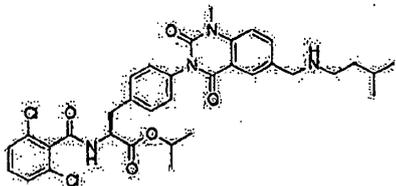
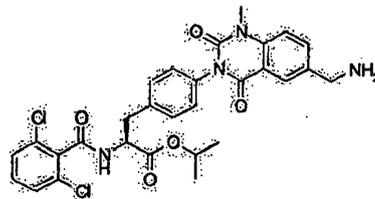
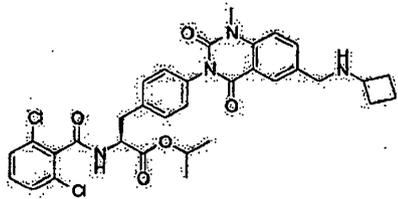
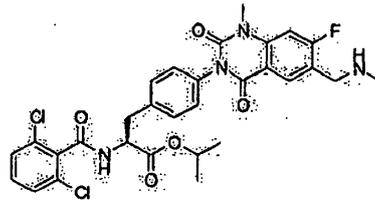
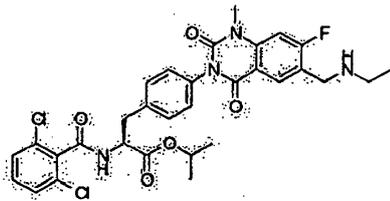
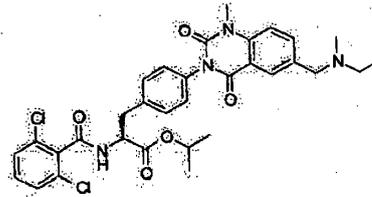
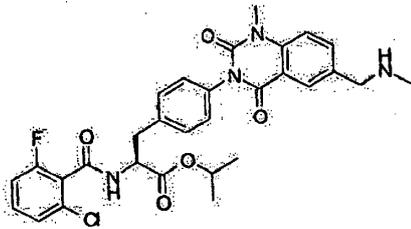
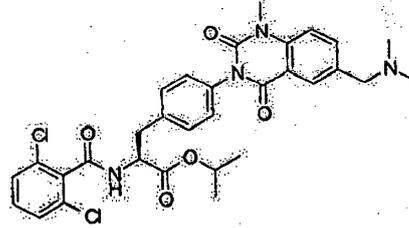
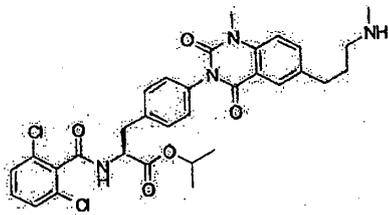




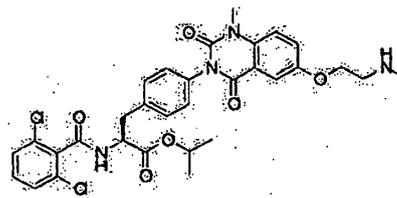
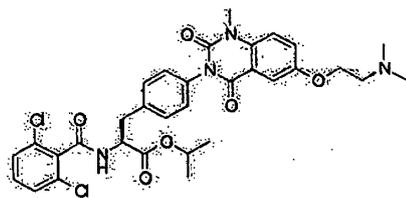
5

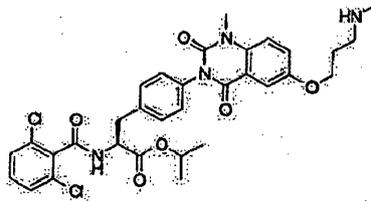
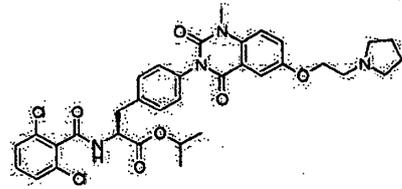
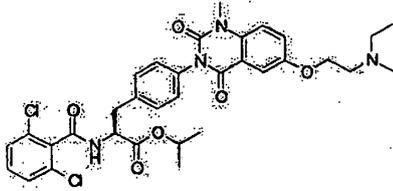
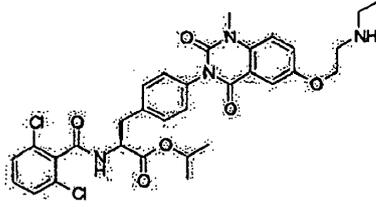
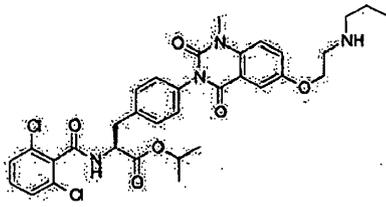


5

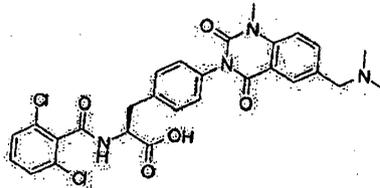


5



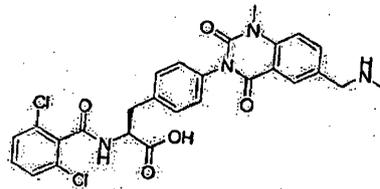


21.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:

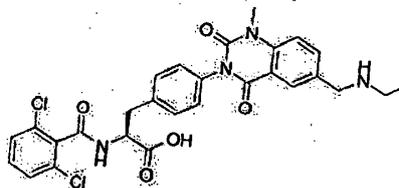


5

22.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:

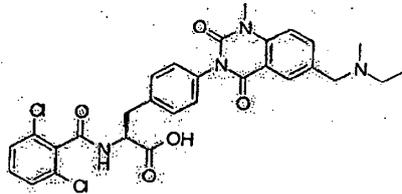


23.- El derivado de o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:

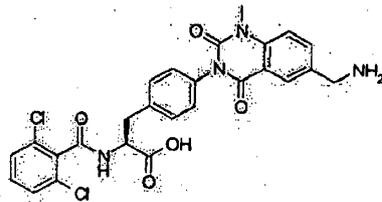


10

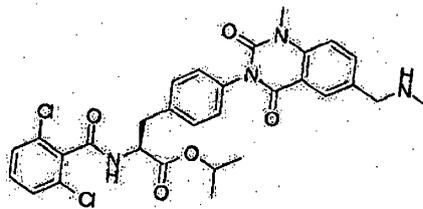
24.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:



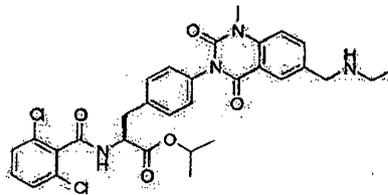
25.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:



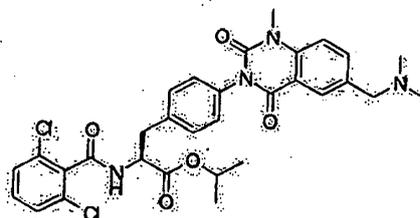
5 26.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:



27.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:

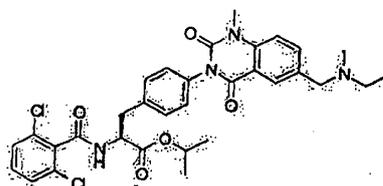


28.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:

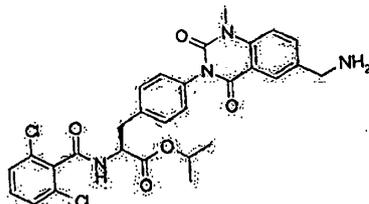


10

29.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:



30.- El derivado o sal de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el derivado es:



5 31.- Una composición farmacéutica que comprende un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

32.- Un antagonista de las integrinas $\alpha 4$ que comprende un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, para uso en medicina.

10 33.- Un agente para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias en las que el proceso de adhesión dependiente de las integrinas $\alpha 4$ participa en la patología, que comprende como ingrediente activo un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

15 34.- Un agente para uso en el tratamiento o prevención de artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, asma, psoriasis, alergia, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación de tumores, metástasis de tumores y rechazo de trasplantes, que comprende como ingrediente activo un derivado de fenilalanina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.