



MD 1687 G2 2001.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1687⁽¹³⁾ G2

(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 323/62, 323/63,
323/67; C 07 D 207/16, 239/42, 295/18;
A 61 K 31/165, 31/105; A 61 P 31/04,
31/12, 31/18

(12) BREVET DE INVENȚIE

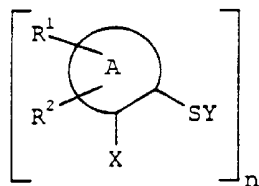
(21) Nr. depozit: 97-0135	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2001.06.30, BOPI nr. 6/2001
(22) Data depozit: 1995.07.11	
(31) Nr.: 08/286,816; 08/446,917	(85) 1997.02.05
(32) Data: 1994.08.05; 1995.06.01	(86) PCT/US95/08802, 1995.07.11
(33) Țara: US	(87) WO 96/04242; 1996.02.15
(41) Data publicării cererii: 1999.03.31, BOPI nr. 3/1999	
(71) Solicitant: WARNER-LAMBERT COMPANY, US	
(72) Inventatori: DOMAGALA, John, Michael, US; ELSLAGER, Edward, Faith, US; GOGLIOTTI, Rocco, Dean, US	
(73) Titular: WARNER-LAMBERT COMPANY, US	

(54) Compuși arilțio, compoziție farmaceutică, metode de tratament al
infecțiilor bacteriene și virale

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la compuși chimici noi, în particular la arilțio și arildisulfuri, care pot fi aplicați în medicină la tratamentul infecțiilor bacteriene și virale, la inhibarea creșterii sau replicării retrovirusurilor.

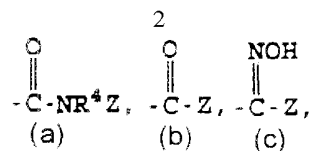
(I) Sunt revendicați compuși cu formula generală



5

10

15



unde A este un aril monociclic sau biciclic care poate conține până la trei eteroatomi selectați dintre O, S și N, R¹ și R², care sunt grupări substituente, X este (a), (b), (c) sau SO₂NR₄, Y este H sau SZ pentru n = 1 sau o legătură dublă pentru n = 2, R⁴ și Z pot fi hidrogen sau alchil.

Revendicări: 79

MD 1687 G2 2001.06.30

MD 1687 G2 2001.06.30

Descriere:

3

Invenția se referă la compuși caracterizați ca derivați ariltio, și mai precis, ca ariltioli și arildisulfuri. Compușii sunt utili ca agenți antibacterieni și antivirali. Compușii sunt utili în special, în inhibarea creșterii sau replicării retrovirusurilor cum ar fi virusul imunodeficienței umane 1 și 2 (HIV 1 și HIV 2), virusul imunodeficienței la Simian (SIV), virusul sarcomului Rous și virusurile limfotrope-T umane 1 și 2 (HTLV 1 și HTLV 2). Compușii sunt utili în tratarea infecțiilor bacteriene și infecțiilor virale.

Infecțiile bacteriene au fost tratate mult timp cu agenți eficienți precum chinolone, peniciline și cefalosporine. Cu toate acestea, numeroase bacterii au devenit rezistente la agenți convenționali și ca urmare sunt necesare noi medicamente pentru tratarea tulpinilor rezistente.

Spre deosebire de infecțiile bacteriene, bolile virale nu au beneficiat de o gamă largă de agenți accesibili pentru tratamente. În timp ce numeroase infecții virale au afectat omenirea timp de mulți ani, unele boli au atras atenția doar de curând datorită severității lor și tratamentelor limitate avute la dispoziție. De importanță deosebită este infecția virală cunoscută ca sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

SIDA este o boală foarte serioasă pretutindeni în lume. Infecțiile SIDA au crescut dramatic în ultimii câțiva ani. De asemenea, din cele raportate, se estimează că în viitorul foarte apropiat numărul cazurilor va continua să crească dramatic. Prin urmare, există un efort mare pentru dezvoltarea de medicamente și vaccinuri pentru combaterea SIDA.

Virusul SIDA a fost identificat pentru prima oară în 1983. El este cunoscut prin câteva nume și acronime. El este cel de-al treilea virus t-limfocitar cunoscut (HTLV-III), și el are capacitatea de a se replica în celulele ale sistemului imun, producând distrugere celulară profundă. Virusul SIDA este un retrovirus, un virus care folosește transcriptaza inversă în timpul replicării. Acest retrovirus particular este cunoscut de asemenea, ca virus asociat limfadenopatiei (LAV), virus inrudit SIDA (ARV) și, cel mai recent ca virus al imunodeficienței umane (HIV). Până în prezent s-au descris două tipuri distincte ale HIV, și anume HIV-1 și HIV-2. Acronimul HIV se va folosi în continuare pentru a denumi generic virusuri HIV.

HIV este cunoscut a exercita un efect citopatic profund asupra celulelor CD4+ helper/de inducere T, prin aceasta compromițând sistemul imun.

De asemenea, infecția HIV are ca urmare deteriorarea neurologică și în final moartea individului infectat.

Domeniul chemoterapeuticelor virale s-a dezvoltat ca răspuns la necesitatea de agenți eficienți împotriva retrovirusurilor, în special HIV. Există numeroase moduri în care un agent poate prezenta activitatea antiretrovirală. De exemplu, HIV are nevoie de cel puțin cinci proteine virale pentru replicare: transcriptază inversă (RT), protează (PR), proteină transactivatoare (TAT), integrază (IN), și regulatorul expresiei proteinei virionice (REV). În plus, există câteva proteine structurale care joacă un rol important în replicarea și transferul de la celulă la celulă al HIV. Acestea includ proteina GP120 de legare CD4, proteina nucleocapsidei NCP7, și proteina de fuziune GP41. Pentru conformitate, teoretic, replicarea virală ar putea fi inhibată prin legarea sau inhibarea oricăreia dintre proteinele implicate în ciclul replicării virale.

Un număr mare de agenți antiretrovirali, cum ar fi AZT, ddC, TIBO și alții sunt cunoscuți pentru inhibarea RT. De asemenea, există agenți antivirali care inhibă transactivarea prin inhibarea funcției proteinei TAT.

Sunt cunoscuți compuși N-substituiți 2,2'-dicarboxamidodifenil-disulfide, care manifestă o activitate antimicrobiană și antivirotică [1].

Sunt cunoscuți de asemenea derivați ai 2,2'-ditiobis(benzamidă), care manifestă o activitate antibacteriană [2]. Este descrisă sinteza compușilor indicați.

Sunt cunoscuți compușii metoxi- și hidroxi-substituiți bis(2-alchilcarbamil-fenil)disulfide, care manifestă o activitate antimicotică sporită [3]. Compușii indicați pot fi incluși în componența compozițiilor organice de acoperire, concentrația de cca 0,5 până la 1% în vopsea asigură protecția contra fungilor.

Sunt cunoscute microbicide, care manifestă o activitate antibacteriană, utilizate pentru controlul asupra bacteriilor în apă [4]. Este descrisă de asemenea metoda de reglare a conținutului bacteriilor în lichid prin adăugarea compușilor propuși precum și metoda de obținere a microbicidelor indicate.

Recent s-a investigat o abordare utilă pentru utilizare potențială în tratamentul SIDA, și anume dezvoltarea de peptide sintetice ca inhibitori ai proteazei retrovirale. Se cunoaște că retrovirusurile, inclusiv HIV, exprimă conținutul lor genetic prin dirijarea sintezei poliproteinei de către gazdă. Poliproteina este o moleculă precursor, care este prelucrată prin proteoliză pentru a genera enzime

MD 1687 G2 2001.06.30

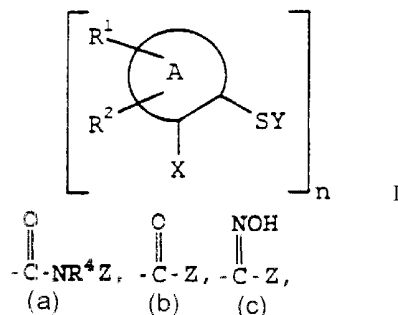
4

virale esențiale și proteinele structurale. Proteaza virală codificată este conținută în poliproteină și este responsabilă pentru clivarea poliproteinei pentru a da proteine virale mature. Deoarece proteaza este cunoscută ca fiind necesară pentru replicarea virală, ea a fost o țintă terapeutică pentru dezvoltarea medicamentelor SIDA. Aceste eforturi au generat peste 50 inhibitori potențiali ai proteazei. Câțiva dintre acești inhibitori sunt programați pentru experimentări clinice. Alte eforturi importante sunt în curs de desfășurare pentru inhibarea intrării virusului în celulele țintă prin identificarea entităților chimice care blochează receptorul viral. Recent, a fost luată în considerare pentru această abordare proteina de fuziune virală. Suplimentar, proteina nucleocapsidei NCp7 a fost recunoscută ca o proteină virală esențială și s-a raportat inhibarea sa.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este lărgirea spectrului de preparate antibacteriene și antivirolice.

Un obiect al acestei invenții este de a asigura o serie nouă de molecule organice care s-au dovedit că prezintă activitate antivirală foarte bună în teste recunoscute ca fiind anticipative de agenți utili pentru combaterea SIDA. Un obiect suplimentar al invenției este de a asigura compuși care au activitate antibacteriană. Suplimentar, invenția asigură compoziții farmaceutice care sunt utile în tratarea infecțiilor virale și bacteriene și de asemenea asigură o metodă terapeutică pentru tratarea unor astfel de infecții.

Această invenție asigură compuși arilto care au activitate antibacteriană și antivirală. Mai precis, invenția asigură compuși cu formula I



in care:

n este 1 sau 2;

X - este -

sau $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{Z}$;

Y este hidrogen sau SZ când n este 1 și este o legătură simplă când n este 2;

Z este hidrogen, halo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{COC}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalchil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ -, fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ - sau Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ -;

A este un inel monociclic având 5 sau 6 atomi în ciclu sau un inel biciclic având de la 9 la 12 atomi în ciclu, atomii inelului fiind aleși de la carbon și, opțional, până la 3 heteroatomi selectați dintre O, S și N;

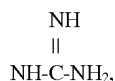
R^1 și R^2 sunt independent hidrogen, halo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalchil, hidroxi, nitro, ciano, fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ -, Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ -, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , CONR^3R^4 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$, COR^3 , sau împreună sunt oxo($\text{O}=\text{}$) sau metilendioxi($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$);

m este 0, 1 sau 2;

R^3 și R^4 sunt independent hidrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalchil, fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ -, Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ -;

R^5 și R^6 sunt independent hidrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, hidroxi, COOH , amino, CONR^5R^6 sau ciano;

în care grupările anterioare alchil, cicloalchil, fenil și Het pot fi substituie opțional cu 1 la 3 grupări selectate dintre halo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, trifluormetil, hidroxi, nitro, ciano, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 ,

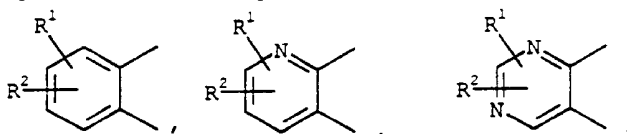


CONR^3R^4 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$, $\text{PO}_4(\text{R}^3)_3$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$, și COR^3 , unde m, R^3 și R^4 sunt așa cum s-au definit mai sus; săruri și solvenți ai acestora acceptabili farmaceutic.

MD 1687 G2 2001.06.30

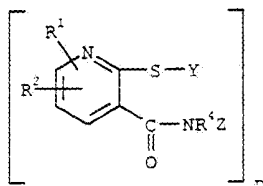
5

Intr-o realizare preferată se revendică compusul cu formula I, în care A este selectat dintre

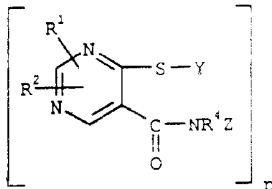


Este preferat compusul cu formula 1, în care X este $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{-C-NR}^4\text{Z} \end{matrix}$.

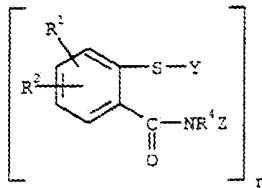
Alt grup preferat sunt compușii care au formula



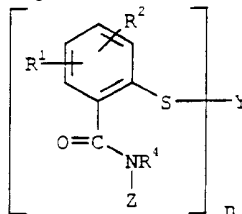
Compuși preferați sunt acei în care Y este o legătură simplă și n este 2.
Sunt preferați compușii care au formula



Compuși preferați sunt acei în care Y este o legătură simplă și n este 2.
Sunt preferați compușii care au formula



Compuși preferați sunt acei în care n este 1 și Y este -SZ.
Alt grup de compuși preferați în mod special au formula



în care

n este 1 sau 2;

Y este hidrogen când n este 1, și este o legătură simplă când n este 2;

R¹ și R² sunt independent hidrogen, halo, (C₁-C₆)alchil, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, carboxi, (C₁-C₆)alcoxicarbonil, nitro sau NR³R⁴, unde R³ și R⁴ sunt independent hidrogen sau (C₁-C₆)alchil;

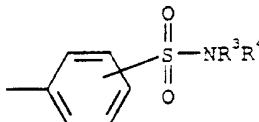
Z este hidrogen, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₆)cicloalchil, unde

MD 1687 G2 2001.06.30

6

grupările alchil și cicloalchil menționate pot avea 1 sau 2 substituenți selectați dintre hidroxi, halo, nitro, NR^3R^4 și carboxi și

Z este



unde R^3 și R^4 sunt așa cum s-au definit mai sus;
săruri și solvenți ai acestora acceptabili farmaceutic.

Compușii cei mai preferați sunt acei în care R^2 este hidrogen;
sau în care n este 1 și Y este hidrogen și R^1 este NR^3R^4 și care este 5-acetilamino-2-mercapto-benzamidă;

sau în care n este 2 și Y este o legătură simplă și în care Z este ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alchil sau ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alchil substituit cu cel puțin o grupare CO_2R^3 și care este selectat dintre

acid 2-[2-[2-(1-carboxi-2-metilbutilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoil]amino]-3-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-6-fluoro-fenildisulfanil]-3-fluoro-benzoilamino]-3-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-fluoro-fenildisulfanil]-4-fluor-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-4-fluoro-fenildisulfanil]-5-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metoxi-fenildisulfanil]-3-metoxibenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metoxi-fenildisulfanil]-4-metoxibenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-4-metoxi-fenildisulfanil]-5-metoxibenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metil-fenildisulfanil]-3-metilbenzoil-amino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metil-fenildisulfanil]-4-metilbenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-3-metil-fenildisulfanil]-6-metilbenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester di-terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-{2-[2-(1,2-bis-terț-butoxicarbonil-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-succinic,

ester di-terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-{2-[2-(1,3-bis-terț-butoxicarbonil-propilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-pentandioic,

ester di-terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-{2-[2-(1,4-bis-terț-butoxicarbonil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-hexandioic,

ester terț-butilic al acidului [R-(R^* , R^*)]-(2-{2-[2-(terț-butoxicarbonil-fenil-metil)-carbamoil]-fenildisulfanil}-benzoilamino)-fenil-acetic,

ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis L-serină bis[O-(1,1-dimetiletil)]bis(1,1'-dimetiletil),

ester terț-butilic al acidului L,L-2-[(2-{2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butil)-metil-carbamoil]-fenildisulfanil}-benzoil)-metil-amino]-4-metil-pentanoic,

ester bis (1,1-dimetiletil) al acidului 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilamino)]-bis butanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[5-acetilamino-2-[4-acetilamino-2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R^* , R^*)]-2-[5-etilamino-2-[4-etilamino-2-(1-terț-butoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-3-metil-pentanoic,

acid L,L-2-[2-[2-(1-carboxi-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-3,3-dimetil-butiric,

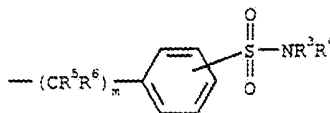
acid 2-[2-(2-[2-[1-(1-carboxi-etilcarbamoil)-3-metil-butilcarbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino)-4-metilpentanoilamino]-propionic,

acid [S-(R^* , R^*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-2-metil-butilcarbamoil)-6-fluoro-fenildisulfanil]-3-fluorobenamino]-3-metil-pentanoic,

MD 1687 G2 2001.06.30

7

acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-fluoro-fenildisulfanil]-4-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-4-fluoro-fenildisulfanil]-5-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)][(2-carbamoil)-6-metoxi-fenildisulfanil]-3-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-metoxi-fenildisulfanil]-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-4-metoxi-fenildisulfanil]-5-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-6-metil-fenildisulfanil]-3-metilbenzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-metil-fenildisulfanil]-4-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid L,L-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-3-metil-fenildisulfanil]-6-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid L,L-2-[(2-[2-[(1-carboxi-3-metil-butil)-metil-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoil)-metil-amino-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]2-[5-acetilamino-2-[4-acetilamino-2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 N,N'-[ditiobis[5-(etilamino)-2,1-fenilen]carbonil]]bis L-izo-leucină,
 acid L,L-2-[2-[2-(1,2-dicarboxi-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-succinic,
 acid L,L-2-[2-[2-(1,3-dicarboxi-propilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-pentandioic,
 acid [S-(R*,R*)]2-[2-[2-(1,4-dicarboxi-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-hexandioic,
 acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis butanoic,
 acid [R-(R*,R*)]2-[2-[(carboxi-fenil-metil)-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoil-amino-fenil-acetic,
 acid [S-(R*,R*)]3-terț-butoxi-2-[2-[2-(2-terț-butoxi-1-carboxi-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-propionic,
 acid 3,3'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)] bis propionic,
 ester N,N'-bis ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis[6-[[1,1-dimetiletoksi)-carbonil]amino]-L-norleucină]bis(1,1-dimetiletil);
 sau în care Z este hidrogen și care este selectat dintre
 2,2'-ditiobis-5-nitrobenzamidă,
 2,2'-ditiobis[5-metoxi-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[3-metoxi-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[3-metil-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[5-[(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[5-[(tri fluoracetil)amino]-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[5-(benzoilamino)-benzamidă]
 și care este 2,2'-ditiobis-5-aminobenzamidă
 și care este 2,2'-ditiobis(5-acetil-amino)benzamidă;
 sau unde Z este

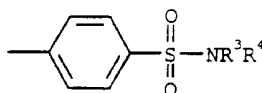


in care R³ este hidrogen,
 R⁴ este hidrogen
 și care este ales dintre
 2,2'-ditiobis[3'-sulfamoilbenzanilidă],
 2,2'-ditiobis[N-[[4-(aminosulfonil)fenil]metil]-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-fluorbenzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fluorbenzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-metoxibenzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-metoxibenzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-metoxibenzamidă],

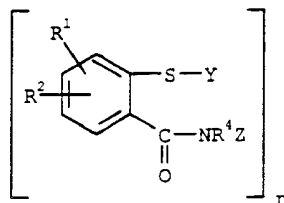
MD 1687 G2 2001.06.30

8

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-metilbenzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-metilbenzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-metilbenzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-6-metilbenzamidă] și
 2,2'-ditiobis[N-[2-(aminosulfonil)fenil]-benzamidă],
 sau în care R⁴ este altul decât hidrogen, selectat dintre
 2,2'-ditiobis-N-[4-[(1-metiletil)amino]sulfonil]-fenil]benzamidă,
 2,2'-ditiobis-N-[4-[(ciclopropilamino)sulfonil]-fenil]benzamidă,
 acid L,L-2-[4-(2-{2-[4-(1-carboxi-etilsulfamoil)-fenil]carbamoil}-fenil)disulfanil]-benzoilamino)-
 benzensulfonilamino]-propionic,
 ester N,N-[ditiobis[2,1-fenilencarbonilimino]-4,1-fenilen-sulfonil]bis L-alanină bis 1,1-
 dimetiletil,
 2,2'-ditiobis-N-[4'-[(metoxiamino)sulfonil]fenil]-benzamidă] și
 2,2'-ditiobis-[N-[4-[(2-pirimidinilamino)sulfonil]fenil]-benzamidă]
 și care este
 2,2'-ditiobis-N-[4-(acetilamino)sulfonil]fenil]-benzamidă;
 sau în care Z este



și care este selectat dintre 2-tio-N-(4-sulfamoilfenil)benzamidă și 2-tio-5-clor-benzensulfonamidă.
 Sunt preferați compușii care au formula



în care Z este fenil-(CR⁵R⁶)_m-, unde inelul fenil poate fi nesubstituit sau substituit
 și în care m este 0;

sau în care Y este o legătură simplă și m este 2;

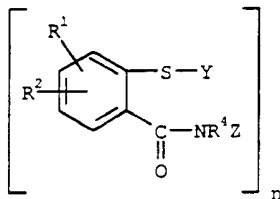
sau care este selectat dintre

2,2'-ditiobis[N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(3-metilfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-nitro-3-(trifluormetil)fenil]-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(3-bromfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-clor-3-(trifluormetil)fenil]-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(3,4-diclorfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(2,4-diclorfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[3-(trifluormetil)fenil]benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(2-metoxifenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(trifluormetil)fenil]benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(4-cianofenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(metilsulfonil)fenil]benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(4-iodfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(2-metilfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(2-etilfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(2-clorfenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(3-nitrofenil)benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[2-(1-metiletil)fenil]benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-(3-iodfenil)benzamidă],
 acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]-bisbenzoic,
 acid 2,2'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]-bisbenzoic,
 acid (4-{2-[2-(4-carboximetil-fenil)carbamoil]-fenil}disulfanil)-benzoilamino)-fenil)-acetic,
 diclorhidrat de 2,2'-ditiobis[N-(4-aminofenil)benzamidă],

MD 1687 G2 2001.06.30

9

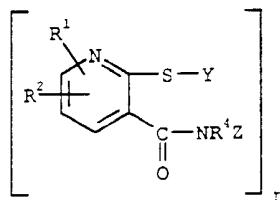
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminocarbonil)fenil]benzamidă] și
acid 4,4'-ditiobis(2-fenilencarboniliminometilen)bis-benzoic.
Sunt preferați compușii care au formula



în care Z este Het-(CR⁵R⁶)_m-
și care este selectat dintre

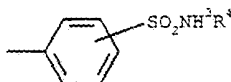
- esterul dimetic al acidului 3,3'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis-2-tiofencarboxilic,
- 2,2'-ditiobis[N-(5-brom-2-pirimidinil)benzamidă],
- 2,2'-ditiobis[N-(6-clor-4-pirimidinil)benzamidă],
- 2,2'-ditiobis[N-(4-pirimidinil)benzamidă],
- 2,2'-ditiobis[N-(2-tienilmetil)]benzamidă și
- 2,2'-ditiobis[N-[2-(4-morfolinil) etil]]benzamidă.

Alt grup preferat include compușii care au formula

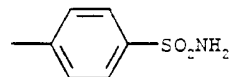


în care Y este o legătură simplă și n este 2 și

în care Z este fenil-(CR⁵R⁶)_m- și fenil nesubstituit sau substituit,
și în care Z este

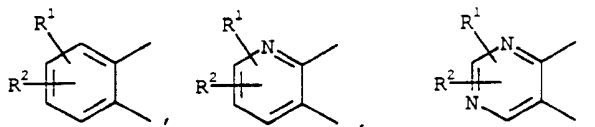


și în care Z este



și care este 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-piridincarboxamidă].

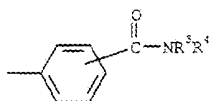
Intr-o realizare preferată, se prezintă compușii cu formula I, în care A este selectat dintre



în care X este



și Z este



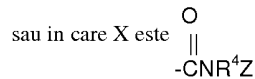
și care este selectat dintre

ester N,N-[ditiobis[2,1-fenilencarbonilimino]-4,1-fenilencarbonilimino]bis L-alanină bis 1,1-dimetiletilic și

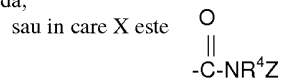
acid [S-(R*,R*)]2-[4-(2-[4-(1-carboxi-etilcarbamoil)-fenilcarbamoil]-fenildisulfanil)-benzoil-amino]-benzoilamino]-propionic;

MD 1687 G2 2001.06.30

10



și Z este fenil-(CR⁵R⁶)_m- și care este [R-(R*,R*)] 2,2'-ditiobis[N-(2-hidroxi-1-feniletil)]-benzamidă;

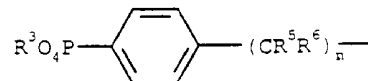


și Z este (C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alchil substituit cu hidroxi sau NR³R⁴ și care este selectat dintre [S-(R*,R*)]2,2'-ditiobis[N-[1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-benzamidă] și 2,2'-ditiobis[N-2-(dimetilamino)-etilbenzamidă];

sau in care X este



și Z este



și care este esterul dietilic al acidului [4-(2-[2-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino)-benzil]-fosfonic;

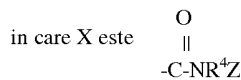
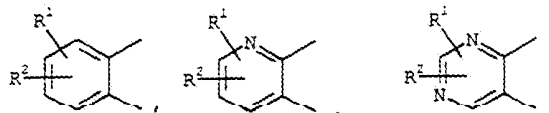
sau in care X este



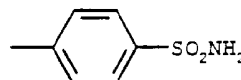
și Z este -CO-(C₁-C₆) alchil

și care este 2,2'-ditiobis(N-acetil-N-metil)-benzamidă.

Intr-o altă realizare preferată, se prezintă compușii cu formula I, în care A este selectat dintre

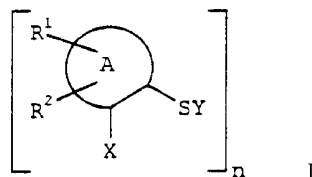


și în care R⁴ este (C₁-C₆)alchil și Z este



și care este 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-metil]benzamidă.

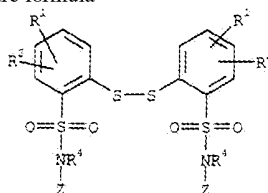
Sunt preferați compușii cu Formula I



MD 1687 G2 2001.06.30

11

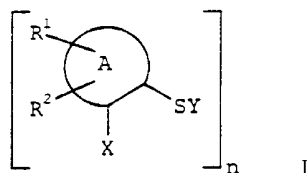
in care X este $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{Z}$ și care are formula



și care este ales dintre

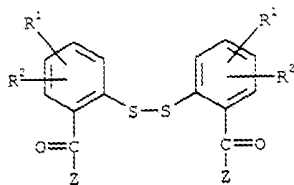
- 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyl)fenil]-benzensulfonamidă,
- 2,2'-ditiobis[N-(4-nitrofenil)]-benzensulfonamidă,
- 2,2'-ditiobis[N-(4-metoxifenil)]-benzensulfonamidă și
- 2,2'-ditiobis[5-clor]-benzensulfonamidă.

Sunt preferați compuși cu formula I

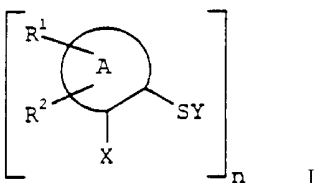


in care X este $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{Z} \end{matrix}$.

și care are formula

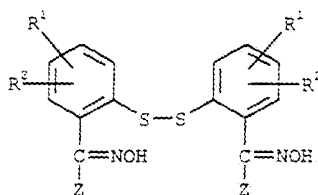


și care este [2-(2-benzoil-fenildisulfanil)-fenil]-fenil-metanonă.
Sunt preferați compuși cu formula I



in care X este $\begin{matrix} \text{NOH} \\ || \\ -\text{C}-\text{Z} \end{matrix}$.

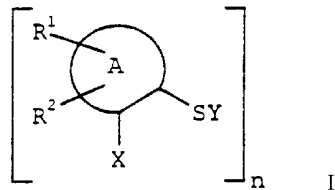
și care are formula



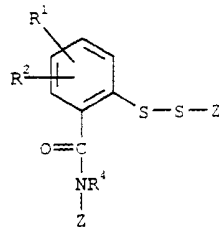
și care este {2-[2-(hidroxiiminofenil-metil)-fenildisulfanil]-fenil}-fenil-metanonă.
Sunt preferați compuși cu formula I

MD 1687 G2 2001.06.30

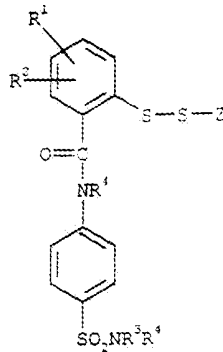
12



în care n este 1 și Y este -SZ
și care are formula



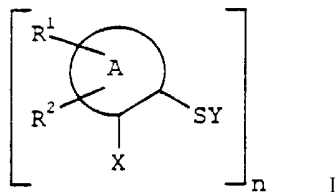
și care are formula



și în care este selectat dintre
acid 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil) fenildisulfani]-propionic,
ester metilic al acidului 2-acetilamino-3-[2-(4-sulfamoilfenil-carbamoil)fenildisulfa-
nil]propionic,

acid 2-acetilamino-3-[2-(4-sulfamoilfenil-carbamoil)-fenildisulfani]propionic,
acid {2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)fenildisulfani]-propionilamino}-acetic,
acid 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)fenildisulfani]-benzoic,
ester metilic al acidului 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)fenildisulfani]benzoic,
acid 2-amino-3-metil-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenildisulfani]butiric,
ester metilic al acidului 2-amino-3-metil-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenildisulfani]butiric,
2-(2,3-dihidroxipropildisulfani)-N-(4-sulfamoilfenil)benzamidă,
2-[2-(acetilmetilamino)-1-fenilpropildisulfani]-N-(4-sulfamoilfenil)benzamidă,
acid 2-[2-(2-acetilamino-2-carboxietildisulfani)benzoilamino]-3-metil-pentanoic.

Sunt preferați compuși cu formula I



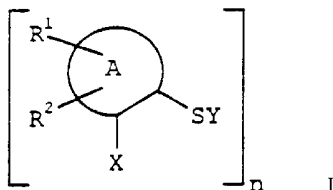
in care X este $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{-C-NR}^4\text{Z} \end{matrix}$

MD 1687 G2 2001.06.30

13

și Z este (C₁-C₆) alchil substituit cu $\begin{matrix} \text{NH} \\ || \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{matrix}$ și cu CO₂R³ și care sunt aleși dintre ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-L-arginină- bis(1,1-dimetilet) și N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-L-arginină.

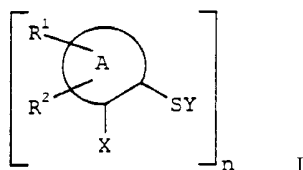
Sunt preferați compușii cu formula I



in care X este $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{NR}^4\text{Z} \end{matrix}$

și Z este (C₃-C₆)cicloalchil-(CR⁵R⁶)_m, în care cicloalchilul poate fi substituit sau nesubstituit și care este 2,2'-ditiobis(N-ciclopropilbenzamidă) și acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarboniliminometilen)]bis-transciclohexan carboxilic.

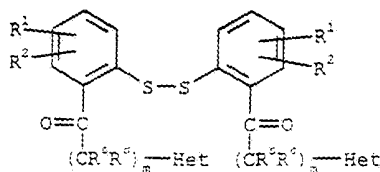
Sunt preferați compușii cu formula I



in care X este

$\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{Z} \end{matrix}$ și Z este Het-(CR⁵R⁶)_m, și în care Het poate fi substituit sau nesubstituit

și având formula



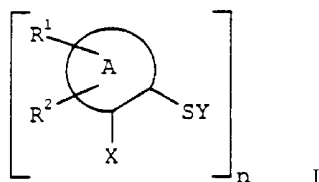
și care este

{2-[2-(morfolin-4-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil} morfolin-4-il-metanonă,
 {2-[2-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-tiomorfolin-4-il-metanonă,
 acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-, bis(1,1-dimetilet)ester-1-piperazin carboxilic,
 sarea HCl de {2-[2-(piperazin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-piperazin-1-il-metanonă,
 {2-[2-(pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-pirolidin-1-il-metanonă,
 {2-[2-(3-hidroxi-pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-(3-hidroxi-pirolidin-1-il)-metanonă,
 {2-[2-(3-hidroxiimetil-pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-(3-hidroxiimetil-pirolidin-1-il)-metanonă,
 acid 1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-4-piperidincarboxilic,
 acid [S-(R*,R*)]-1H-pirolidin-2-carboxilic,
 ester 1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-, bis(1,1-dimetilet),
 acid [S-(R*,R*)]-1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]-bis-1H-pirolidin-2-carboxilic,
 ester bis (1,1-dimetilet) al acidului [S-(R*,R*)]-N,N'-[ditiobis (2,1-fenilencarbonil-1,3-pirolidinil)]-bis-carbamic.

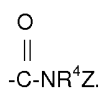
De asemenea, invenția asigură o compoziție farmaceutică cuprinzând un compus cu formula I

MD 1687 G2 2001.06.30

14

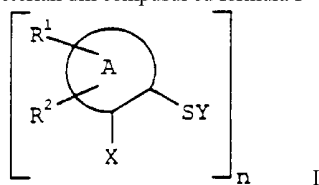


amestecat cu un diluant, purtător sau excipient al acestuia,
 sau care include un compus în care n este 1 și Y este hidrogen,
 sau care include un compus în care n este 2 și Y este o legătură simplă,
 sau care include un compus în care X este



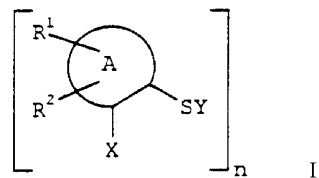
sau care include un compus în care Z este (C₁-C₆)alchil substituit cu CO₂R³, sau (CR⁵R⁶)_m-fenil, în care fenilul este substituit cu S(O)_mNR³R⁴.

De asemenea, este asigurată o metodă de tratare a infecțiilor bacteriene, ce include administrarea unei cantități eficiente antibacterian din compusul cu formula I



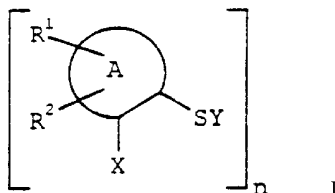
la un subiect care are nevoie de tratament.

De asemenea, este asigurată o metodă de tratare a infecțiilor virale ce include administrarea unei cantități eficiente antiviral din compusul cu formula I



la un subiect care are nevoie de tratament.

De asemenea, este asigurată o metodă de tratare a infecțiilor virale ce include administrarea unei cantități eficiente antiviral din compusul cu formula I

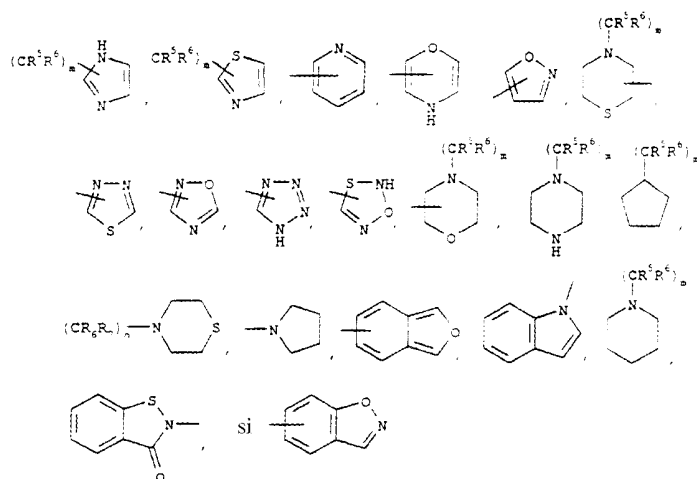


la un subiect care are nevoie de tratament, în combinație cu unul sau mai mulți agenți antivirali.

“C₁-C₆alchil” înseamnă o grupare alifatică lineară sau ramificată care are de la 1 la 6 atomi de carbon. Exemple includ metil, etil, izobutil, n-pentil și izohexil.

Termenul “O-C₁-C₆alchil” înseamnă radicalii alchil anteriori legați prin oxigen, exemple incluzând metoxi, etoxi, izopropoxi, terț-butoxi și alții asemenea. De obicei, grupări “C₃-C₆cicloalchil” includ ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil și altele asemenea.

“Het” este un inel ciclic sau biciclic, având de la 4 la 10 atomi, din care unul până la patru sunt selectați dintre O, S sau N. Het include grupări nearomatice ca morfolino și pirolidino. Grupări Het preferate sunt inele aromatice monociclice de 5 sau 6 membri având 1 sau 2 heteroatomi. Het include inele biciclice ca benzofuran, izotiazolon, indol și altele asemănătoare. Grupări tipice reprezentate prin Het includ



și altele asemenea. Alte grupări Het tipice preferate includ pirimidină, piridazină, pirazină, oxazol, pirazol, tiazol și altele de același fel.

Așa cum s-a remarcat mai sus, grupările alchil, cicloalchil, fenil și Het care sunt incluse în definițiile lui R^1 , R^2 , R^3 , R^4 și R^5 pot fi substituite cu 1 până la 3 grupări selectate dintre halo, hidroxi, ciano, nitro,



NR^3COR^4 , CO_2R^3 , NH-C-NH_2 , NR^3R^4 , CONR^3R^4 , $\text{S(O)}_m\text{R}^3$, $\text{PO}_4(\text{R}^3)_3$, $\text{S(O)}_m\text{NR}^3\text{R}^4$ și COR^3 , unde m , R^3 și R^4 sunt așa cum s-au definit mai sus. Grupări alchil tipice substituite în acest fel includ clormetil, 3-brompropil, trifluormetil, 4-hidroxihexil, 1-carboxi-2-metilbutil, 3-metiltiobutil, 4-metilsulfonilbutil, dimetilaminometil, 2,3-dibrombutil, 2-amino-3-clor-4-carboxibutil, 3-acetomidopropil, 2-acetilet, 2-metoxi-carbonilet, 1,1-diacetilpropil și altele de același fel.

Grupări alchil substituite, preferate sunt cele care au 1, 2 sau 3 substituenți selectați de la halo, hidroxi și carboxi. Asemenea grupări preferate includ 1-brom-2-hidroxiopropil, 1,1-dimetil-3-hidroxiopropil, 1-hidroxi-2-fluormetil-3-carboxibutil, 1-carboxi-2-metilbutil, 1-carboxi-3-metilbutil, 1,2,3-trihidroxipentil și altele de același fel.

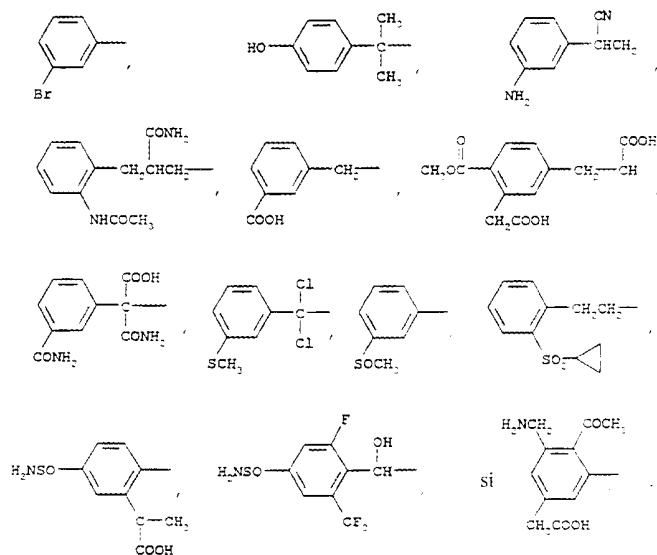
Grupări cicloalchil tipice substituite includ 2-fluorciclopropil, 2,2-dibromciclopropil, 2-carboxiciclobutil, 2-aminosulfonilciclopentil, 2-amino-3-carboxiciclopentil și 3-izopropilsulfonilciclohexil.

În formulele de mai sus, R^1 și R^2 pot fi halo, termen care include fluoro, cloro, bromo și iodo. R^1 , R^2 și Z pot include gruparea fenil- $(\text{CR}^3\text{R}^6)_m$ - în care fenilul poate fi nesubstituit sau substituit cu grupări incluzând halo, hidroxi, ciano, nitro, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , CONR^3R^4 , $\text{S(O)}_m\text{R}^3$, $\text{S(O)}_m\text{NR}^3\text{R}^4$ și COR^3 . De obicei, substituenții NR^3R^4 includ amino, metilamino, dimetilamino, etilizohexilamino, ciclopropilamino, N-acetilamino, N-metil-N-acetilamino, benzilamino și 3-clorbenzilamino.

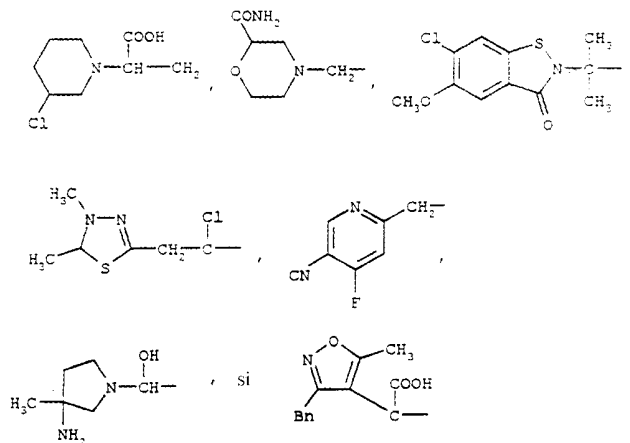
Substituenți tipici definiți prin NR^3COR^4 includ ciclopropilcarbonilamino, N-izobutil-N-ciclohexilcarbonilamino și altele asemănătoare. Grupări tipice definite prin CO_2R^3 , includ acid carboxi liber ca esteri și esteri ca esteri C_1 - C_6 alchil, esteri benzil, esteri ciclobutil și altele de același fel. Substituenți amidă sunt definiți prin CONR^3R^4 și includ carboxamidă, N-metil-carboxamidă și N,N-diethyl-carboxamidă. Grupări substituenți $\text{S(O)}_m\text{R}^3$ tipice includ metiltio, etilsulfonil, ciclopropilsulfonil și altele asemănătoare. Substituenți sulfonamidă includ N-metilsulfonamidă, N,N-dimetilsulfonamidă și altele. Grupări tipice fenil- $(\text{CR}^3\text{R}^6)_m$ - astfel substituite cu grupări substituenți anterioare includ:

MD 1687 G2 2001.06.30

16

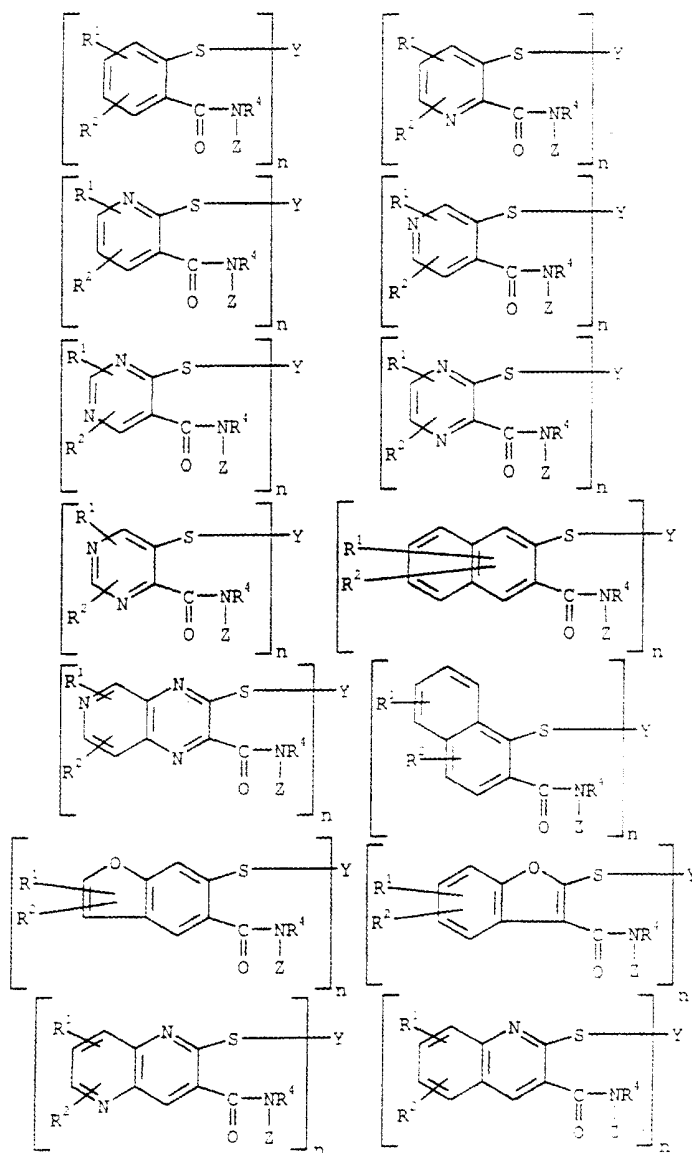


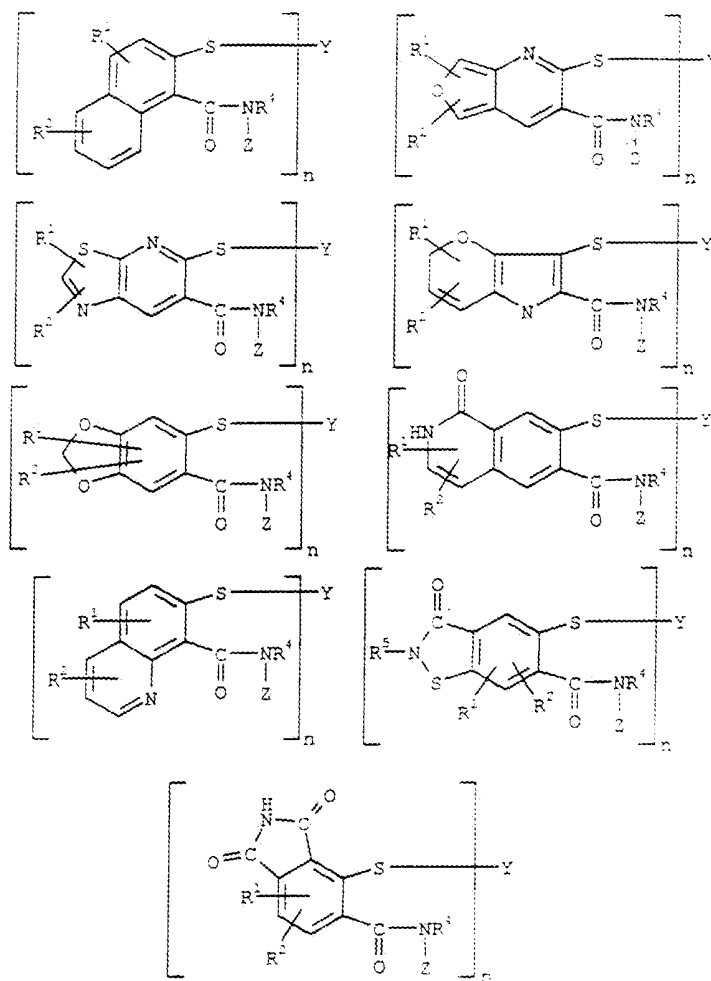
Het-(CR⁵R⁶)_mⁿ tipice substituie includ:



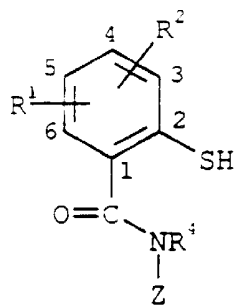
În compuşii invenţiei cu formula I, A poate fi monociclic sau policiclic. Inele A preferate sunt inele monociclice cu 6 membri, care conţin opţional 1 sau 2 heteroatomi selectaţi dintre O, S şi N, cel mai preferat N. Sisteme inelare preferate definite prin A includ următoarele structuri preferate, unde Y este hidrogen când n este 1 şi Y este o legătură simplă când n este 2.

MD 1687 G2 2001.06.30





Aşa cum s-a remarcat mai sus, o realizare preferată a invenției include tiobenzamide cu formula IIa



IIa

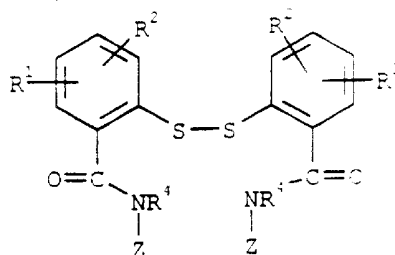
MD 1687 G2 2001.06.30

19

Compuși tipici definiți în această realizare sunt cei prezentați mai jos.

R ¹	R ²	R ⁴	Z
5-OH	H	H	H
4-NO ₂	3-CH ₃	H	CH ₃
3-NH ₂	6-izopropil	H	ciclopropil
6-fluoro	3-cloro	-CH ₃	2- metilciclohexil
5-izobutoxi	H	-Et	3-carboxipentil
4-metilamino	3-etil	H	3-aminopropil
5-acetamido	H	-iPr	4-aminosulfonilfenil
4-carboxi	H	H	4-dimetilaminosulfonilfenil
4-carboxi	H	H	2-dimetilaminosulfonilfenil

Altă realizare preferată a invenției sunt ditiobisbenzamidele cu formula IIIa

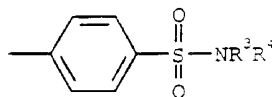


IIIa

Exemple tipice le includ pe cele care urmează:

R ¹	R ²	R ⁴	Z
3-bromo	H	H	H
4-nitro	6-cloro	H	H
5-amino	3-metil	-CH ₃	3-metilpentil
5-formamido	3-nitro	H	3-carboxipentil
5-acetamido	H	H	H
6-etoxi	4-fluoro	H	ciclobutil
3-izobutil	H	-Et	metoxicarbonilmetil
3-izobutil	H	H	3-dimetilaminosulfonilfenil

Compuși ai invenției preferați în mod deosebit sunt cei cu formula II și cu formula III unde Z este



Exemple de astfel de compuși le includ pe cele care urmează:

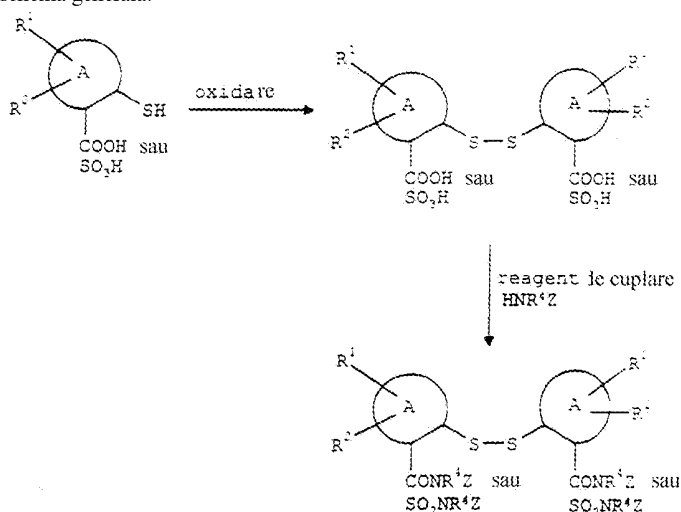
R ¹	R ²	R ³	R ⁴
H	H	H	acetil
3-izobutil	H	H	metil
4-iodo	H	H	n-hexil
4-nitro	H	metil	etil
4-amino	6-cloro	metil	n-hexil
5-butirilamino	3-metil	H	acetil
6-etil	H	H	formil
3-izopropoxi	6-amino	metil	propionil

Compușii arilțio ai invenției se pot prepara folosind oricare dintre numeroase procedee de sinteză cunoscute specialiștilor în chimie organică. În mod obișnuit, un tiol substituit acid arilcarboxilic sau acid sulfonic se poate converti la un acid ditiobisartilcarboxilic sau acid sulfonic prin reacție cu un oxidant ca apă oxigenată sau iod. Acizii ditiobisartilcarboxilici și sulfonici pot fi reacționați direct cu o amină în prezența unui reactiv peptidic de cuplare cum ar fi

MD 1687 G2 2001.06.30

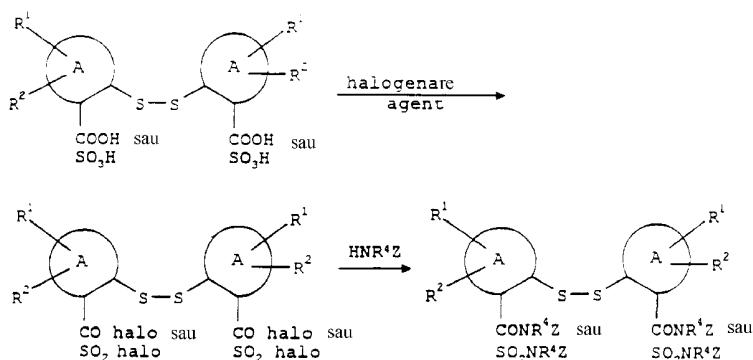
20

diciclohexilcarbodiimidă (DDC) sau 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidrochinolină (EEDQ), în general într-un solvent comun, nereactiv, cum ar fi diclorometan sau cloroform, pentru a asigura ditiobisartilcarboxamidele și sulfonamidele invenției. Reacțiile anterioare sunt ilustrate prin următoarea schemă generală:



unde R^1 , R^2 , A, R^4 și Z sunt așa cum s-au definit mai sus.

Carboxamidele și sulfonamidele se pot prepara alternativ prin reacția unei amine cu halogenura acidă corespondentă. Acizii ditiobisartil carboxilic și sulfonic sunt transformați cu ușurință la halogenurile acide corespondente, de exemplu cloruri acide, prin reacție cu un agent de clorurare cum ar fi clorură de tionil sau clorură de oxalil. Clorurile acide sunt convertite imediat la ditiobisartilamidele invenției prin reacție cu o amină, așa cum s-a ilustrat de exemplu, în schema care urmează:



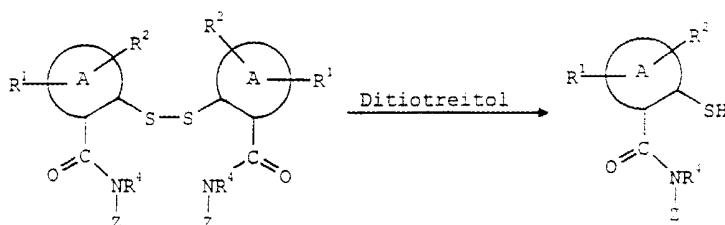
unde R^1 , R^2 , A, R^4 și Z sunt așa cum s-au definit mai sus.

Reacția de formare a amidei se realizează în general prin reacția a doi echivalenți molari ai aminei $ZNHR^4$ cu un echivalent molar clorură de ditiobisartil. În mod normal reactanții se amestecă într-un solvent comun ca diclorometan, acetonă, toluen sau alții de același fel, și reacția, în general este substanțial completă în 2-6 h când se realizează la temperatura de cca 0-100°C. Se poate adăuga o bază medie ca trietilamină sau piridină pentru a elimina acidul, dacă se dorește. Produsul se izolează cu ușurință prin îndepărtarea solventului, și în general, produsul se poate purifica, dacă este necesar, prin cristalizare sau alte asemănătoare.

Ditiobisartilamidele astfel preparate sunt imediat convertite la tioarilamidele invenției prin reacție cu un agent reducător ca 1,4-ditiotretol, conform următoarei scheme:

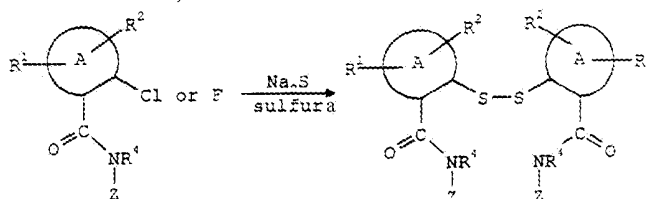
MD 1687 G2 2001.06.30

21



unde R^1 , R^2 , A, R^4 și Z sunt așa cum s-au definit mai sus. Reacția de hidroliză se realizează în mod obișnuit într-un solvent comun, ca etanol sau acetonă, și în mod normal este completă în 0,5 până la 2 h când este dirijată la o temperatură de cca 5 la cca 50°C. Produsul tiol este izolat imediat prin îndepărtarea solventului și cristalizarea produsului.

O metodă alternativă pentru prepararea ditiobis(aramidelor) invenției cuprinde reacția unei 2-halo arilamide cu sulf elemental și monosulfură de sodiu conform schemei



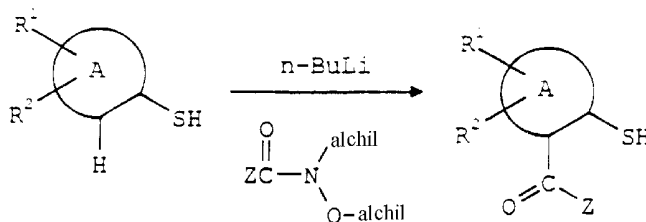
De obicei, reacția se realizează într-un solvent comun ca metanol, sau etanol și, în general, este substanțial completă în 1-2 h când se realizează la o temperatură de cca 25-100°C. Ditiobis(aramida) se izolează imediat prin îndepărtarea solventului și cristalizarea produsului dintr-un solvent ca izopropanol și alții.

Cetonele și oximele ditiobis(aramil) (alias, formula I unde X este O



și, respectiv, -C-Z

se pot prepara reacționând inițial un aril tiol cu o bază puternică cum ar fi n-butil litiu pentru a produce un orto litiu aril tiol, și reacționând intermediarul litiat cu o N-alchil-N-alcoxi amidă. Reacția este ilustrată prin următoarea schemă:

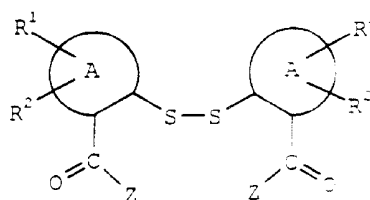


În general, ariltiol se reacționează cu circa doi echivalenți molari de n-butil litiu, în mod normal la o temperatură redusă de cca -40 la 0°C, într-un solvent organic nereactiv ca eter dietilic, tetrahidrofuran sau hexan. Aril tiolul litiat reacționează cu N-alchil-N-alcoxi amidă (de exemplu, N-metil-N-metoxi benzamidă) pentru a forma tiolul substituit aril cetona. Aril cetona poate să reacționeze cu hidroxil amină pentru a forma oxima corespondentă, sau ea poate fi convertită la ditiobis(aramil) cetona corespondentă cu cca o cantitate echimolară de dietilazodicarboxilat

MD 1687 G2 2001.06.30

22

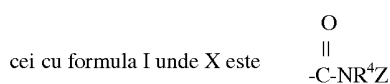
$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \parallel \\ (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC-NH} = \text{NHC-OCH}_2\text{CH}_3), \text{ in general intr-un solvent nereactiv ca diclormetan. Compuși ditiobisarii cetonă cu formula} \end{array}$$



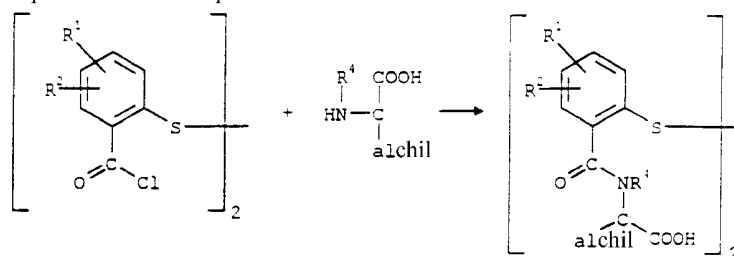
sunt transformați imediat la oximele corespondente prin reacție cu hidroxilamină, în general într-un solvent organic ca etanol și altele asemănătoare. Pentru a elimina acidul se pot utiliza, dacă se dorește, baze ca piridină sau trietilamină.

În reacțiile de mai sus, dacă substituenții R^1 și R^2 sunt ei înșiși reactivi, de exemplu, dacă R^1 este OH, COOH sau NH_2 , substituenții pot fi și ei protejați conform tehnicilor cunoscute în domeniu pentru a preveni reacțiile secundare nedorite. De exemplu, grupările reactive se pot transforma la un derivat care va proteja substituentul de reacțiile secundare nedorite, și care poate fi îndepărtat în continuare pentru regenerarea grupării substituente inițiale. Se pot folosi o diversitate de grupări de protecție cunoscute în domeniu. De exemplu, grupări protectoare hidroxi tipice, includ grupări substituente care se pot adăuga la un hidroxi, și care apoi pot fi îndepărtate imediat când se dorește. Astfel de grupări includ grupări acil ca formil și acetil, precum și benzil, trimetilsilil și altele. De asemenea, grupările amino pot necesita protecție, și grupări protectoare tipice includ grupări acil ca acetyl, pivaloil și terț-butoxi-carbonil (BOC), și grupări arilalchil ca p-nitrobenzil și altele asemănătoare. Grupările acid carboxilic se transformă la esterii ca terț-butil și 2,2,2-tricloretil, toți putând fi îndepărtați ușor când se dorește, de exemplu, prin hidroliză în prezența unui acid ca acid clorhidric sau acid trifluoroacetic. Exemple ale numeroaselor grupări de protecție tipice se pot găsi în "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene și P. Wuts, John Wiley & Sons, 1991.

Așa cum s-a remarcat mai sus, un grup de compuși preferat în mod deosebit sunt



și Z este o grupare alchil substituită prin cel puțin o grupare carboxi. O metodă preferată în mod deosebit pentru prepararea de astfel de compuși este să se reacționeze o halogenură de ditiobisarii cu un aminoacid. Aminoacizi tipici care se pot utiliza sunt acei α -aminoacizi care sunt constituenți obișnuiți ai proteinelor, de exemplu glicină, alanină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, serină, treonină, lizină, δ -hidroxilizină, arginină, acid aspartic, asparagină, acid glutamic, glutamină și alții. O sinteză tipică este ilustrată după cum urmează:

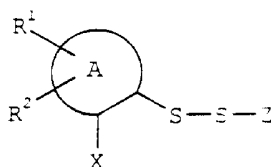


unde R^1 și R^2 sunt așa cum s-au definit mai sus, și alk este un reziduu alchil inferior care poate fi substituit cu grupări precum carboxi, hidroxi, amino, carboxiamidă și altele. Grupările carboxi sunt protejate de obicei, prin transformare la esterii în timpul reacției, de exemplu, terț-butil, benzil și altele asemănătoare, grupări care pot fi hidrolizate imediat după reacție pentru a da acizii liberi.

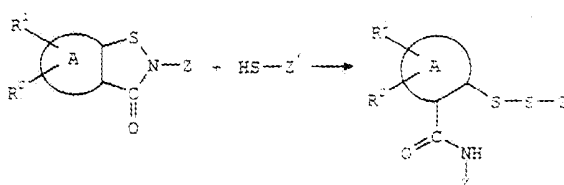
Compuși asimetrice cu formula I, adică, compuși cu formula

MD 1687 G2 2001.06.30

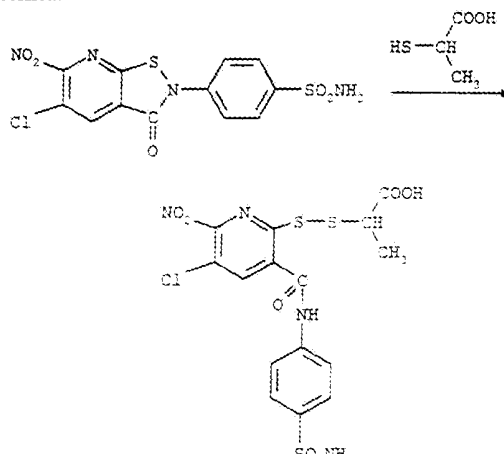
23



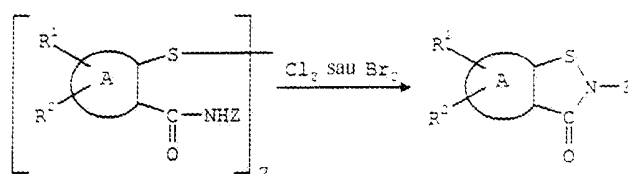
pot fi preparați prin reacția unui tiol cu formula HS-Z¹ cu o izotiazolonă conform următoarei scheme:



unde R¹, R², A și Z sunt așa cum s-au definit mai sus, și Z¹ este una dintre grupările definite prin Z, dar Z și Z¹ nu trebuie să fie aceeași grupare în produsul de mai sus. De exemplu, se poate realiza următoarea reacție specifică:



Reacția unei izotiazolone și unui tiol se realizează, în general, prin amestecare în cantități aproximativ echimolare a reactanților într-un solvent comun cum ar fi metanol, toluen, xilen sau alții asemănători, și încălzirea amestecului de la cca 30 la cca 100°C timp de 8-24 h. Produsul se izolează prin îndepărtarea solventului și se poate purifica ulterior prin cristalizare sau cromatografie. Izotiazolonele utilizate în reacția de mai sus sunt disponibile imediat prin reacția simplă a ditiobisarilamidei invenției cu un agent de oxidare, precum clor sau brom, sau o halogenură halocarbonil-sulfenil, de exemplu, conform următoarei scheme:



Din unele din reacțiile descrise mai sus pot rezulta amestecuri de izomeri. De exemplu, unii compuși conțin unul sau mai mulți atomi de carbon asimetrici, și astfel pot exista ca izomeri stereochemici. Amestecurile pot fi separate, dacă se dorește, în izomeri puri prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu, de exemplu, prin distilare fracționată, cristalizare și/sau cromatografie. Alternativ, izomeri specifici se pot prepara folosind o sinteză stereospecifică, de exemplu prin utilizarea unui α -aminoacid optic activ (de exemplu, L-leucină sau acid L-aspartic) pentru a reacționa cu o halogenură ditiobisaroil.

Unii dintre compușii acestei invenții pot forma săruri și solvați. De exemplu, compușii în care R¹ sau R² este o grupare amino pot reacționa cu acizi anorganici și organici pentru a forma săruri de adiție acidă. Acizi folosiți în mod tipic includ acizii clorhidric, sulfuric, acetic, malonic, paratoluensulfonic și alții. Compușii care au o grupare acidă, de exemplu, când Z conține o grupare carboxil liberă, pot reacționa cu baze organice și anorganice pentru a forma săruri. Baze tipice includ hidroxid de sodiu, trietilamină, piridină, carbonat de potasiu și altele.

Solvații se formează, în general, când compușii invenției cristalizează din solvenți ca apă, etanol, izopropanol și alții.

Sinteza compușilor acestei invenții este ilustrată, în continuare prin următoarele exemple detaliate. Exemplele nu trebuie să fie interpretate ca limitând invenția în nici un aspect. Materiile prime utilizate în exemple sunt accesibile cu ușurință din surse comerciale, sau se pot prepara prin metodologii raportate în literatura științifică. De exemplu, Bell., *J. Am. Chem. Soc.*, 1942:2905, descrie o serie de benzamide care pot fi utilizate. Metodele raportate de către M.L. Carmellino, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1994; 29:743-751, asigură derivați fluorinați de acid benzoic care pot fi utilizați. Metodele raportate de către O. Francis Bennet, et al., *Organic Prep. and Proced. Int.*, 1974; 6(6):287-293, furnizează o serie de derivați de acid alcoxi-tiobenzoic. Metodele raportate de către T. Vitali, et al., *II Farmaco Ed. Sc.*, 1968; 23:468-476, dau derivați de acid alchil-tio-benzoic care se pot utiliza.

Prepararea A. Clorură 2,2'-ditiobisbenzoil

Un amestec de acid 2,2-ditiobisbenzoic (25 g, 81,6 mmol) în 350 ml clorură de tionil s-a încălzit la reflux timp de 18 h. Soluția rezultată s-a răcit până la cca 30°C și s-a îndepărtat în vid excesul de clorură de tionil. Solidul brut s-a depus în hexan și compusul titlu s-a recuperat prin filtrare pentru a da 21,2 g. Acest compus s-a folosit fără purificare suplimentară, p.t. 150-151°C. RMN (CDCl₃) : δ 8,4 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H).

Prepararea B. 2,2'-Ditiobis[clorură 3-fluorbenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 3-fluorbenzoic] (0,4 g, 1,0 mmol) și clorură de tionil (10 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a da 0,3 g 2,2'-ditiobis[clorură 3-fluorbenzoil]. Acest compus s-a folosit fără purificare suplimentară.

Prepararea C. 2,2-Ditiobis[clorură 4-fluorbenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 4-fluorbenzoic] (5,0 g, 14,6 mmol) și clorură de tionil s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 4,1 g de 2,2'-ditiobis[clorură 4-fluorbenzoil]. Compusul s-a folosit fără purificare ulterioară.

Prepararea D. 2,2'-Ditiobis[clorură 5-fluorbenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 5-fluorbenzoic] (5,0 g, 14,6 mmol) și clorură de tionil (40 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 4,9 g de 2,2'-ditiobis[clorură 5-fluorbenzoil]. Compusul s-a folosit fără purificare ulterioară.

Prepararea E. 2,2'-Ditiobis[clorură 3-metoxibenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 3-metoxibenzoic] (2,0 g, 5,0 mmol) și clorură de tionil (30 ml), s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 1,9 g de 2,2'-ditiobis[clorură 3-metoxibenzoil]. Acest compus s-a folosit fără purificare suplimentară.

Prepararea F. 2,2'-Ditiobis[clorură 4-metoxibenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 4-metoxibenzoic] (2,2 g, 6,6 mmol) și clorură de tionil (20 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 2,1 g de 2,2'-ditiobis[clorură 4-metoxibenzoil]. Acest compus s-a folosit fără purificare ulterioară.

Prepararea G. 2,2'-Ditiobis[clorură 5-metoxibenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 5-metoxibenzoic] (0,8 g, 2,0 mmol) și clorură de tionil (10 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 0,8 g de 2,2'-ditiobis[clorură 5-metoxibenzoil]. Acest compus s-a folosit fără purificare ulterioară.

Prepararea H. 2,2'-Ditiobis[clorură 3-metilbenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 3-metilbenzoic] (2,9 g, 8,6 mmol) și clorură de tionil (40 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a da 2,6 g de 2,2'-ditiobis[clorură 3-metilbenzoil]. Acest compus s-a folosit fără purificare suplimentară.

Prepararea I. 2,2'-Ditiobis[clorură 4-metilbenzoil]

S-a reacționat un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 4-metilbenzoic] (3,8 g, 11,9 mmol) și clorură de tionil (50 ml), conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 3,6 g de 2,2'-ditiobis[clorură 4-metilbenzoil]. Compusul s-a folosit fără purificare ulterioară.

Prepararea J. 2,2'-Ditiobis[clorură 5-metilbenzoil]

MD 1687 G2 2001.06.30

25

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 5-metilbenzoic] (0,6 g, 1,8 mmol) și clorură de tionil (10 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 0,3 g de 2,2'-ditiobis[clorură 5-metilbenzoil]. Compusul s-a folosit fără purificare ulterioară.

Prepararea K. 2,2'-Ditiobis[clorură 6-metilbenzoil]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 6-metilbenzoic] (0,6 g, 1,8 mmol) și clorură de tionil (10 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 0,3 g de 2,2'-ditiobis[clorură 6-metilbenzoil]. Compusul s-a folosit fără purificare suplimentară.

Prepararea L. 2,2'-Ditiobis[clorură 3-piridincarboxilic]

Un amestec de 2,2'-ditiobis[acid 3-piridincarboxilic] (1,5 g, 4,8 mmol) și clorură de tionil (20 ml) s-a reacționat conform procedurii descrise în prepararea A pentru a obține 1,3 g de 2,2'-ditiobis[clorură 3-piridincarboxilic]. Compusul s-a folosit fără purificare suplimentară.

Prepararea M. 4-(3-Oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)benzensulfonamidă

S-a răcit o soluție de 60 ml metanol și 60 ml tetrahidrofuran până la 0°C și s-a tratat în picătură cu 3,9 g (30,0 mmol) clorură de clorocarbionilsulfenil. Amestecul s-a agitat la 0°C timp de 20 min și s-a tratat cu 9,0 g (29,2 mmol) 2-tio-N-(4-sulfamoilfenil)-benzamidă (exemplul 6). Reacția s-a agitat la 0°C timp de 0,5 h și s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei pe durata a 18 h. Suspensia s-a diluat cu 200 ml de eter, s-a agitat timp de 1 h și solidul s-a îndepărtat prin filtrare. După spălare cu eter, solidul s-a uscat in vid pentru a da 7,8 g din compusul titlu. S-a obținut un plus de 2,2 g prin concentrarea lichidelor mumă și triturarea rezidului cu eter. Punctul de topire al ambelor fracții a fost 283-285°C.

Prepararea N. Acid [S-(R,R*)]-3-metil-2-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il) pentanoic*

suspensie agitată la temperatura camerei de 5,3 g (10,0 mmol) de acid [S-(R*,R*)]-2-[2-(1-carboxi-2-metil-butilcarbamoil)fenildisulfanil benzoilamino]-3-metil pentanoic (preparat prin metoda generală de la exemplul 5) in 200 ml diclorometan s-a tratat în picătură cu 2,4 g (15,0 mmol) de brom lichid. Amestecul reacției s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h, și solventul s-a evaporat in vid. Reziduul s-a triturat cu diclorometan care, de asemenea, s-a evaporat in vid pentru îndepărtarea excesului de brom. Reziduul s-a repartizat între diclorometan/bicarbonat de sodiu 5% (200 ml fiecare). Stratul apos s-a separat, s-a spălat cu diclorometan și s-a acidulat la pH 1,5 cu acid clorhidric 6,0 M. După extracție cu diclorometan (2x75 ml), straturile organice combinate s-au spălat cu apă, s-au uscat (MgSO₄), s-au filtrat și evaporat în vid pentru a da 4,8 g din compusul titlu, p.t. 50-52°C.

Prepararea O. 2-Mercaptobenzofenonă

La o soluție de N,N,N',N'-tetrametiletilediamină (4,4 g, 0,038 mol) și tiofenol (2 g, 0,018 mol) in ciclohexan (40 ml) s-a adăugat în picătură, la temperatura camerei n-butillitiiu (24 ml, 0,038 mol). Suspensia s-a agitat sub azot timp de 16 h, după care s-a adăugat în picătură N-metoxi-N-metilbenzamidă (3,3 g, 0,019 mol). După agitare 20 min, amestecul de reacție s-a adăugat la HCl (1N) apos, rece. Produsul s-a repartizat între acetat de etil și soluția acidă. S-au separat straturile și porțiunea organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat (Na₂SO₄), s-a filtrat și filtratul s-a concentrat in vid. Lichidul obținut s-a purificat folosind cromatografia pe silicagel (75% hexan/25% acetat de etil) pentru a da 2,3 g din compusul titlu ca un lichid galben, vascos. RMN (CDCl₃) δ 7,8-7,2 (m, 9H), 4,2 (s, 1H) ppm.

Prepararea P. 2-Mercapto-5-clor-benzensulfonamidă

La 34,0 g (0,15 mol) de 2,5-diclor-benzensulfonamidă în 200 ml DMF s-au adăugat 16,0 g (0,28 mol) de sulfid acid de sodiu. Amestecul s-a refluxat timp de 18 h, apoi s-a răcit, s-a concentrat și solidele s-au colectat prin filtrare. S-au dizolvat solidele în apă fierbinte, s-a ajustat pH-ul la 4,0 și precipitatul s-a filtrat. Acest material s-a uscat pentru a da 10,1 g din compusul titlu, p.t. 142-144°C.

Prepararea Q. 2-Clor-5-nitrobenzamidă

Un amestec de acid 2-clor-5-nitrobenzoic (15,0 g, 74,0 mmol) in 200 ml diclorometan s-a reacționat la 24°C cu clorură de oxalil (16,2 ml, 186,0 mmol) și o cantitate catalitică de dimetilformamidă. După 3 h, solventul s-a îndepărtat in vid și reziduul s-a redizolvat in 200 ml diclorometan proaspăt. Soluția s-a răcit la 0°C și s-a barbotat amoniac timp de 5 min, timp in care produsul a precipitat din soluție. Produsul s-a colectat prin filtrare, obținându-se 6,8 g de 2-clor-5-nitrobenzamidă, p.t. 174-175°C; RMN (DMSO-d₆): δ 8,2 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,8-7,9 (m, 2H).

Exemplu 1. 2,2'-Ditiobis-4'-[sulfamoilbenzanilidă] (Metodă generală)

O soluție de clorură 2,2'-ditiobisbenzoil (5,0 g, 14,0 mmol) in 50 ml diclorometan s-a adăugat în picătură la o soluție de 4-(aminosulfonil)-anilină (6,2 g, 36,0 mmol) în 125 ml piridină răcită la 0°C. Amestecul s-a agitat 18 h la 0°C, solidul rezultat s-a îndepărtat prin filtrare, s-a spălat cu HCl

MD 1687 G2 2001.06.30

26

1N, apă și s-a uscat in vid pentru a da 7,6 g de produs brut. Acest material brut (6,5 g) s-a suspendat în 50 ml dimetilformamidă/60 ml etanol, s-a filtrat și s-a precipitat din soluția filtrată prin adăugarea a 10 ml de NaHCO₃ apos 4%. Produsul s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu etanol și apă pentru a obține 4,3 g din compusul titlu, p.t. 311-312°C; RMN (DMSO-d₆): δ 10,9 (s, 2H), 7,7-8,0 (m, 12H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (s, 4H).

Exemplul 2. 2,2'-Ditiobis-N-[4-[(metilamino)sulfonil]fenil]-benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 1 folosind clorură 2,2'-ditiobisbenzoil (2,2 g, 6,0 mmol) în 15 ml de diclorometan și 4-[(metilamino)-sulfonil]anilină (3,0 g, 16,0 mmol) în 20 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă, etanol și NaHCO₃ apos 4% pentru a obține 1,9 g din compusul titlu, p.t. 245-247°C; RMN (DMSO-d₆): δ 10,9 (s, 2H), 7,9 (m, 4H), 7,7-7,8 (m, 8H), 7,5 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 6H), 2,4 (m, 6H).

Exemplul 3. 2,2'-Ditiobis-N-[4-[(1-metiletil)amino)sulfonil]-fenil]benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,3 g, 3,0 mmol) în 30 ml diclorometan și 4-[(1-metiletil-amino)-sulfonil]anilină în 30 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 0,7 g din compusul titlu, p.t. 146-148°C; RMN (DMSO-d₆): δ 10,9 (s, 2H), 7,9 (d, 4H), 7,7-7,8 (m, 8H), 7,5 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 0,9 (d, 12H).

Exemplul 4. 2,2'-Ditiobis-N-[4-[(acetilamino)sulfonil]fenil]-benzamidă

Compusul s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (3,0 g, 8,0 mmol) în 30 ml diclorometan și 4-[(acetilamino)-sulfonil]anilină (5,6 g, 26,0 mmol) în 100 ml piridină. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel folosind cloroform/metanol (1:1 v/v) ca fază mobilă. S-au colectat fracțiunile pure, s-au concentrat in vid până au dat un solid, care s-a recristalizat, apoi din etanol/apă (1:1 v/v) pentru a da 0,5 g de 2,2'-ditiobis-N-[4-[(acetilamino)sulfonil]fenil]-benzamidă, p.t. 180-182°C; RMN (DMSO-d₆): δ 12,0 (b, 2H), 11,0 (s, 2H), 7,8-8,0 (m, 16H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 1,9 (s, 6H).

Exemplul 5. Acid 2-[2-[(1-carboxi-2-metilbutilcarbamoil)fenildisulfanil]-benzoil]-amino]-3-metilpentanoic

S-a depus izoleucină racemică (26,2 g, 0,2 mol) în 100 ml de etanol absolut și s-a tratat cu o soluție de sodiu (4,6 g, 0,2 mol) în 100 ml de etanol, apoi s-a răcit la -50°C. S-a adăugat în porții clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (17,2 g, 0,5 mol) și soluția s-a agitat timp de 18 ore. Solventul s-a îndepărtat in vid, solidul s-a dizolvat în apă și s-a filtrat pentru îndepărtarea oricărui material insolubil. Compusul s-a precipitat din filtrat cu adăugare de HCl 1N la un pH final 3 și s-a colectat prin filtrare. Produsul s-a dizolvat din nou în apă folosind NaHCO₃, s-a tratat cu cărbune activ, s-a filtrat și s-a precipitat cu adăugare de HCl 1N la pH 3. Această procedură s-a repetat din nou pentru a obține 8,9 g din compusul titlu. Compusul s-a recristalizat din etanol apos 60% pentru a obține 1,3 g din compusul titlu, p.t. 216-218°C; RMN (DMSO-d₆): δ 12,7 (s, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,3-4,6 (m, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,3 (m, 1H), 0,9 (m, 12H).

Exemplul 6. 2-Tio-N-(4-sulfamoilfenil)benzamidă

S-a dizolvat 2,2'-ditiobis(4'-sulfamoil)benzamilidă (0,1 g, 0,2 mmol) în 4 ml de dimetilformamidă și 1,6 ml de NaH₂PO₄ 2,7%. S-a adăugat ditiotreit (0,1 g, 0,7 mmol) și amestecul s-a lăsat la agitat 0,5 h. S-a adăugat acid formic (10 ml, apos 10%) pentru precipitarea produsului, care s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă și eter dietilic pentru a da 72 mg de 2-tio-N-(4-sulfamoilfenil)-benzamidă, p.t. 230-231°C; RMN (DMSO-d₆): δ 10,7 (s, 1H), 7,9-7,7 (m, 4H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H).

Exemplul 7. 2,2'-Ditiobis-5-nitrobenzamidă

S-a încălzit la reflux 2-clor-5-nitrobenzamidă (6,8 g, 33,0 mmol) în 90 ml de etanol și s-a tratat în porții cu Na₂S • 9H₂O (2,6 g, 20,5 mmol) și sulf (0,7 g, 20,5 mmol). Amestecul s-a încălzit la reflux 1 h, apoi s-a răcit la temperatura camerei, timp în care s-a format un solid. Solidul s-a îndepărtat prin filtrare pentru a obține 2,6 g din compusul titlu, p.t. 266-269°C; RMN (DMSO-d₆): δ 8,7 (s, 2H), 8,7 (s, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,0 (s, 2H), 7,8 (m, 2H).

Exemplul 8. 2,2'-Ditiobis-5-aminobenzamidă

S-a adăugat în porții 2,2'-ditiobis-5-nitrobenzamidă (2,6 g, 7,0 mmol) de la exemplul 7 la depunere de fier redus care refluxează (8,7 g) în 65 ml de apă conținând 0,1 ml acid acetic. Depunerea rezultată s-a încălzit la reflux timp de 2 h, apoi s-a răcit la temperatura camerei. Depunerea s-a alcalinizat puternic (pH 10) prin adăugarea a 14 ml NaOH 1N și s-a filtrat. S-a adăugat acid acetic la soluție pentru a obține un pH 7. În același timp cu barbotarea oxigenului în soluție, s-a menținut un pH 6-7 cu adăugare de acid acetic. Gradat, s-a format un solid și s-a filtrat

MD 1687 G2 2001.06.30

27

pentru a da 1,1 g de 2,2'-ditiobis-5-aminobenzamidă, p.t. 188-190°C; RMN (DMSO-d₆): δ 7,7 (s, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 6,5-6,6 (m, 4H), 5,3 (s, 4H).

Exemplul 9. 2,2'-Ditiobis-(5-acetilamino)benzamidă

2,2'-Ditiobis-5-aminobenzamidă (1,1 g, 3,4 mmol) de la exemplul 8 s-a dizolvat în 6 ml de acid acetic glacial pe o baie de abur și s-a tratat cu anhidridă acetică (0,7 ml, 7,2 mmol). În timpul răcirii, produsul a precipitat din soluție. S-au adăugat încă 4 ml de acid acetic glacial și 0,1 ml de anhidridă acetică și amestecul s-a încălzit la reflux timp de 10 min. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei. Produsul brut s-a recuperat prin filtrare și s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă : dimetil sulfoxid : apă (30:30:40 v/v/v) pentru a da 0,8 g de 2,2'-ditiobis-(5-acetilamino)benzamidă, p.t. 301-303°C; RMN (DMSO-d₆): δ 10,1 (s, 2H), 8,0 (s, 2H), 7,8 (s, 2H), 7,5 (s, 6H), 2,0 (s, 6H).

Exemplul 10. 5-Acetilamino-2-tiobenzamidă

2,2'-Ditiobis-5-(acetamidobenzamidă) de la exemplul 9 (80 mg, 0,2 mmol) s-a dizolvat parțial în 3 ml de dimetilformamidă și 1,5 ml NaH₂PO₄ 2,7%. S-a realizat o soluție omogenă cu adăugare de ditiotritol (0,1 g, 0,7 mmol) și după 20 min s-au adăugat 10 ml de acid acetic 10%. Solvenții s-au îndepărtat în vid, reziduul s-a depus în apă și solidul s-a îndepărtat prin filtrare pentru a obține 22 mg din compusul titlu, p.t. 148-149°C; RMN (DMSO-d₆): δ 10,0 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 5,2 (s, 1H), 2,0 (s, 3H).

Exemplul 11. 2,2'-Ditiobis[3'-sulfamoilbenzanilidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale descrise în exemplul 1, folosind clorură de 2,2-ditiobisbenzoil (3,0 g, 8,7 mmol) în 30 ml diclorometan și 3-(aminosulfonil)-anilină (3,7 g, 21,0 mmol) în 50 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a obține 4,2 g din compusul titlu, p.t. 222-225°C.

Exemplul 12. 2,2'-Ditiobis[N-[[4-(aminosulfonil)fenil]metil]-benzamidă]

O depunere de clorhidrat de 4-(aminometil)benzensulfonamidă hidrat (6,5 g, 29 mmol) în 100 ml piridină s-a lăsat la agitat cu N-metil-N-(trimetilsilil)acetamidă (13,4 ml, 83,0 mmol) până când a apărut o soluție omogenă. Soluția s-a răcit la 0°C până la 5°C și s-a adăugat în picătură o soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (4,0 g, 16,0 mmol) în 20 ml de diclorometan. Soluția rezultată s-a lăsat la agitat timp de 18 h și diclorometanul s-a îndepărtat în vid. Produsul brut s-a precipitat cu adăugare de apă și solidul rezultat s-a colectat prin filtrare. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a obține 3,3 g compus titlu, p.t. 267-269°C.

Exemplul 13. 2,2'-Ditiobis-N-[4'-[(ciclopropilamino)-sulfonil]fenil]benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale descrise în exemplul 1, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,3 g, 3,7 mmol) în 10 ml diclorometan și 4-(ciclopropil-aminosulfonil)-anilină (2,0 g, 9,4 mmol) în 30 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 1,0 g compus titlu, p.t. 242-245°C.

Exemplul 14. 2,2'-Ditiobis-N-[4'-[(metoxiamino)-sulfonil]fenil]benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale descrise în exemplul 1, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,6 g, 4,7 mmol) în 30 ml diclorometan și 4-(metoxiamino-sulfonil)-anilină (2,0 g, 9,9 mmol) în 80 ml diclorometan și 0,8 ml piridină. Produsul brut s-a spălat cu apă și metanol pentru a obține 2,4 g compus titlu, p.t. 225-228°C.

Exemplul 15. 2,2'-Ditiobis-N-[4'-[(2piridinilamino)-sulfonil]fenil]benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale descrise în exemplul 1, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (3,0 g, 8,7 mmol) în 30 ml diclorometan și 4-amino-4-(2-pirimidil)benzensulfonamidă (5,3 g, 21,7 mmol) în 100 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a obține 3,9 g compus titlu, p.t. 280°C.

Exemplul 16. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-fluoro-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[4-fluorbenzoil] (2,0 g, 5,2 mmol) în diclorometan (20 ml) și 4-(aminosulfonil)-anilină (2,2 g, 13,0 mmol) în piridină (30 ml). Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a obține 2,6 g compus titlu, p.t. 309-310°C.

Exemplul 17. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-fluoro-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[5-fluorbenzoil] (2,0 g, 5,2 mmol) în diclorometan (20 ml) și 4-(aminosulfonil)-anilină (2,1 g, 11,6 mmol) în piridină (20 ml). Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 1,7 g din compusul titlu, p.t. >300°C.

Exemplul 18. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-metoxi-benzamidă]

MD 1687 G2 2001.06.30

28

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[3-metoxibenzoil] (0,9 g, 2,2 mmol) în 8 ml diclorometan și 4-(aminosulfonil)-anilină (1,0 g, 5,8 mmol) în 15 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 0,3 g din compusul titlu, p.t. 188-189°C.

Exemplul 19. 2,2'-Ditiobis[N-4-(aminosulfonil)fenil]-4-metoxi-benzamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[4-metoxibenzoil] (1,1 g, 2,7 mmol) în diclorometan (10 ml) și 4-(aminosulfonil)-anilină (1,1 g, 6,8 mmol) în piridină (15 ml). Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 0,8 g din compusul titlu, p.t. 315-316°C.

Exemplul 20. 2,2'-Ditiobis-N-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-metoxi-benzamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[5-metoxibenzoil] (0,2 g, 0,4 mmol) în 8 ml diclorometan și 4-(aminosulfonil)-anilină (0,2 g, 1,2 mmol) în 10 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 0,1 g din compusul titlu, p.t. 242-243°C.

Exemplul 21. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-metil-benzamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[3-metilbenzoil] (0,8 g, 2,3 mmol) în 10 ml diclorometan și 4-(aminosulfonil)-anilină (1,0 g, 5,8 mmol) în 15 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 0,7 g din compusul titlu, p.t. 308-309°C.

Exemplul 22. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-4-metil-benzamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[4-metilbenzoil] (2,0 g, 5,5 mmol) în diclorometan (20 ml) și 4-(aminosulfonil)-anilină (3,4 g, 19,9 mmol) în piridină (40 ml). Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 2,1 g din compusul titlu, p.t. 319-320°C.

Exemplul 23. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-5-metil-benzamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[5-metilbenzoil] (2,0 g, 5,3 mmol) în diclorometan (20 ml) și 4-(aminosulfonil)-anilină (2,3 g, 13,3 mmol) în piridină (30 ml). Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 1,8 g din compusul titlu, p.t. 307°C.

Exemplul 24. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-6-metil-benzamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[6-metilbenzoil] (1,0 g, 2,6 mmol) în 10 ml diclorometan și 4-(aminosulfonil)-anilină (1,2 g, 6,7 mmol) în 15 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat o dată dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă și apoi din dimetilsulfoxid și apă pentru a da 42 mg din compusul titlu, p.t. 273-275°C.

Exemplul 25. 2,2'-Ditiobis-[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-piridin-carboxamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 1 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[3-piridincarbonil] (0,6 g, 1,6 mmol) în 10 ml diclorometan și 4-(aminosulfonil)-anilină (0,7 g, 4,1 mmol) în 15 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat dintr-un amestec de dimetilformamidă, etanol și apă pentru a da 0,1 g din compusul titlu, p.t. 280°C.

Exemplul 26. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-6-fluoro-fenildisulfanil]-3-fluoro-benzoilamino]-3-metil-pentanoic (Metodă generală)*

O soluție de clorură de 2,2'-ditiobis[3-fluorbenzoil] (0,4 g, 1,0 mmol) în 10 ml diclorometan s-a adăugat în picătură la o soluție de ester terț-butilic L-izoleucină, monoclorhidrat (1,0 g, 4,4 mmol) și N-metilmorfolină (0,5 ml, 4,4 mmol) în 30 ml diclorometan la 0-5°C. Soluția rezultată s-a lăsat la agitat timp de 18 h și apoi s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. Amestecul s-a extras cu acid citric 5%, apă, NaHCO₃ 8% și saramură. Stratul organic s-a uscat cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie (silicagel : hexan/acetat de etil). Frațiile pure s-au colectat și concentrat în vid pentru a obține 0,6 g din compusul titlu.

Exemplul 27. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-fluoro-fenildisulfanil]-4-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26 folosind clorură de 2,2'-ditiobis[4-fluorbenzoil] (2,0 g, 5,7 mmol) în 20 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (2,8 g, 12,6 mmol) și N-metilmorfolină (3,0 ml, 27,0 mmol) în 60 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 3,1 g din compusul titlu.

Exemplul 28. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-4-fluoro-fenildisulfanil]-5-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

MD 1687 G2 2001.06.30

29

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[5-fluorbenzoil] (2,0 g, 5,2 mmol) în 20 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (2,5 g, 11,4 mmol) și N-metilmorfolină (1,4 ml, 12,5 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 1,8 g din compusul titlu.

Exemplul 29. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metoxi-fenildisulfanil]-3-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[3-metoxibenzoil] (2,1 g, 5,4 mmol) în 10 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (2,7 g, 13,6 mmol) în 30 ml piridină. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie (silicagel : hexan/acetat de etil). Frajeciile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 0,5 g din compusul titlu.

Exemplul 30. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metoxi-fenildisulfanil]-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[4-metoxibenzoil] (1,1 g, 2,7 mmol) în 10 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (1,5 g, 6,8 mmol) și N-metilmorfolină (1,6 ml, 14,0 mmol) în 25 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 1,2 g din compusul titlu.

Exemplul 31. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-4-metoxi-fenildisulfanil]-5-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[5-metoxibenzoil] (3,2 g, 8,1 mmol) în 30 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (4,2 g, 18,8 mmol) și N-metilmorfolină (4,5 ml, 40,0 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 2,4 g din compusul titlu.

Exemplul 32. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metil-fenildisulfanil]-3-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[3-metilbenzoil] (0,8 g, 2,3 mmol) în 10 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (1,2 g, 5,8 mmol) în 15 ml piridină. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : hexan/acetat de etil). Frajeciile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 0,9 g din compusul titlu.

Exemplul 33. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metil-fenildisulfanil]-4-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[4-metilbenzoil] (1,8 g, 7,8 mmol) în 20 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (4,0 g, 17,9 mmol) și N-metilmorfolină (4,6 ml, 41,0 mmol) în 60 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 1,9 g din compusul titlu.

Exemplul 34. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-3-metil-fenildisulfanil]-6-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[6-metilbenzoil] (1,8 g, 7,8 mmol) în 20 ml diclorometan, ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (4,0 g, 17,9 mmol) și N-metilmorfolină (4,6 ml, 41,0 mmol) în 60 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 1,9 g din compusul titlu.

Exemplul 35. Ester di-terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1,2-bis-terț-butoxicarbonil-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-succinic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[1-benzoil] (1,1 g, 3,2 mmol) în 15 ml diclorometan, ester di-terț-butilic al acidului L-aspartic, monoclorhidrat (2,0 g, 7,1 mmol) și N-metilmorfolină (1,6 ml, 14,5 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 1,1 g din compusul titlu.

Exemplul 36. Ester di-terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1,3-bis-terț-butoxicarbonil-propilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-pentandioic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[1-benzoil] (1,1 g, 3,2 mmol) în 15 ml diclorometan, ester di-terț-butilic al acidului L-glutamic, monoclorhidrat (2,0 g, 6,7 mmol) și N-metilmorfolină (1,5 ml, 13,6 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 0,8 g din compusul titlu.

Exemplul 37. Ester di-terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1,4-bis-terț-butoxicarbonil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-hexandioic*

MD 1687 G2 2001.06.30

30

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (1,1 g, 3,2 mmol) în 15 ml diclorometan, ester di-terț-butilic al acidului L-2-adipic, monoclorhidrat (2,0 g, 7,3 mmol) și N-metilmorfolină (1,7 ml, 15,4 mmol) în 40 ml diclorometan. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : hexan/acetat de etil/diclorometan). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 1,1 g din compusul titlu.

Exemplul 38. Ester terț-butilic al acidului [R-(R,R*)]-(2-{2-[(terț-butoxicarbonil-fenil-metil)-carbamoi]-fenildisulfanil}-benzoilamino)-fenil-acetic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (0,4 g, 1,3 mmol) în 10 ml diclorometan, ester terț-butilic L-fenilglicină (0,6 g, 2,9 mmol) și trietilamină (0,4 ml, 3,1 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : hexan/acetat de etil). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 0,2 g din compusul titlu.

Exemplul 39. Ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bisL-serină bis[O-(1,1-dimetiletil)] bis (1,1'-dimetiletil)

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (1,5 g, 4,4 mmol) în 20 ml diclorometan, ester L-serină-O-terț-butilic eter-terț-butilic, monoclorhidrat (2,5 g, 9,8 mmol) și N-metilmorfolină (2,5 ml, 20,2 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil pentru a obține 1,5 g din compusul titlu.

Exemplul 40. Ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)-4,1-fenilensulfonil] bis L-alanilă bis 1,1'-dimetiletilic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (0,9 g, 2,6 mmol) în 10 ml diclorometan, ester 1,1'-dimetiletilic al acidului L-2-(4-amino-benzensulfonilamino)-propionic (M.N. Divanyan et al., *Khim. Farm.*, 1982; 16:769) (1,5 g, 5,0 mmol) și trietilamină (0,8 ml, 5,5 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : hexan/acetat de etil). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 0,4 g din compusul titlu.

Exemplul 41. Ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)-4,1-fenilencarbonil-imino] bis L-alanină bis 1,1'-dimetiletilic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (1,0 g, 2,6 mmol) în 12 ml diclorometan, ester 1,1'-dimetiletilic al acidului L-2-(4-amino-benzoil-amino)-propionic (P.A. Reddy et al., *Org. Prep. Proc. Int.*, 1990; 22:117) (2,0 g, 7,3 mmol) și N-metilmorfolină (0,7 ml, 6,0 mmol) în 25 ml diclorometan. Produsul brut s-a purificat din amestecul de reacție și s-a recuperat prin filtrare pentru a se obține 0,8 g din compusul titlu.

Exemplul 42. Ester terț-butilic al acidului L,L-2-[(2-{2-[(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butil)-metil-carbamoi]-fenildisulfanil}-benzoil)-metil-amino]-4-metil-pentanoic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (1,2 g, 3,3 mmol) în 10 ml diclorometan, ester L-N-metil-leucină-terț-butilic (1,5 g, 7,5 mmol) și trietilamină (1,2 ml, 8,2 mmol) în 30 ml diclorometan. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : hexan/acetat de etil). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 1,1 g din compusul titlu.

Exemplul 43. Ester bis (1,1-dimetiletil) al acidului 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilcarbonilimino)]bis butanoic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 26, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (2,0 g, 5,7 mmol) în 25 ml diclorometan, ester 1,1-dimetiletilic al acidului 4-amino-butiric (J. Xie, et al., *J. Med. Chem.*, 1989; 32:1497) (0,6 g, 2,9 mmol) și N-metilmorfolină (1,3 ml, 11,4 mmol) în 60 ml diclorometan. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : hexan/tetrahidrofuran). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 0,5 g din compusul titlu.

Exemplul 44. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]2-{5-acetilamino-2-[4-acetilamino-2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoi)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-4-metil-pentanoic (Metodă generală)*

O soluție de acid 2,2'-ditiobis(5-acetilaminobenzoic) (0,3 g, 0,5 mmol) în 4 ml diclorometan s-a tratat cu o soluție de 1,3-diciclohexilcarbodiimidă (0,3 g, 1,2 mmol) și 1-hidroxibenzotriazolhidrat (0,2 g, 1,2 mmol) în 30 ml diclorometan și s-a lăsat la agitat timp de 0,5 h. Amestecul s-a tratat apoi cu ester terț-butilic L-leucină, monoclorhidrat (0,4 g, 1,7 mmol) și s-a lăsat la agitat 18 h la temperatura ambiantă. S-au îndepărtat solvenții în vid, reziduul s-a dizolvat în acetat de etil și s-a

MD 1687 G2 2001.06.30

31

filtrat. Soluția de acetat de etil s-a extras cu HCl 0,5 N, NaHCO₃, apă și s-a uscat cu MgSO₄. Filtratul s-a concentrat în vid și solidul brut s-a recristalizat din diclorometan pentru a obține 0,2 g din compusul titlu.

Exemplul 45. Ester terț-butilic al acidului [S-(R,R*)]2-[5-etilamino-2-[4-etilamino-2-(1-terț-butilcarbonil-2-metil-butoxicarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-3-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 44, folosind acid 2,2'-ditiobis[5-N-etilaminobenzoic] (0,8 g, 2,0 mmol) în 3 ml dimetilformamidă, 1,3-diciclohexil-carbodiimidă (0,9 g, 0,43 mmol) și 1-hidroxibenzotriazolhidrat (0,7 g, 4,3 mmol) în 50 ml diclorometan și ester terț-butilic L-izoleucină, monoclorhidrat (1,1 g, 5,0 mmol). Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : hexan/acetat de etil). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 0,8 g din compusul titlu.

Exemplul 46. [R-(R,R*)]2,2'-Ditiobis N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamidă (Metodă generală)*

O depunere de (R)-2-amino-2-feniletanol (1,0 g, 7,4 mmol) în 50 ml diclorometan s-a lăsat la agitat cu N-metil-N-(trimetilsilil)-acetamină (3,4 ml, 21,1 mmol) până când a apărut o soluție omogenă. Soluția s-a răcit la 0-5°C și s-a adăugat o soluție de clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (1,0 g, 2,9 mmol) în 20 ml diclorometan. Soluția s-a agitat 2 h și s-a adăugat 1 ml de acid acetic apos 50% care provoacă precipitarea produsului brut din soluție. Acest solid s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu HCl 1N, apă și s-a recristalizat din dimetilformamidă/apă pentru a obține 1,2 g din compusul titlu, p.t. 235-236°C.

Exemplul 47. [S-(R,R*)]2,2'-Ditiobis[N-[1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-benzamidă]*

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 46, folosind (R)-2-amino-4-metil-1-pentanol (1,2 g, 10,7 mmol), N-metil-N-(trimetilsilil)-acetamidă (3,2 ml, 8,6 mmol), 50 ml diclorometan și clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (1,5 g, 4,3 mmol) în 20 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă/apă pentru a obține 0,6 g din compusul titlu, p.t. 195-196°C.

Exemplul 48. Acid L,L-2-[2-[2-(1-carboxi-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-3,3-dimetil-butiric

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 46, folosind acid 2-amino-3,3-dimetil-butiric (1,5 g, 11,0 mmol), N-metil-N-(trimetilsilil)-acetamidă (11,1 ml, 69 mmol), 100 ml diclorometan și clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (1,6 g, 4,5 mmol) în 20 ml diclorometan. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : diclorometan/etanol). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 24,0 mg din compusul titlu, p.t. 132-135°C.

Exemplul 49. Acid 2-[2-(2-[2-[1-(1-carboxi-etilcarbamoil)-3-metil-butilcarbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino)-4-metil-pentanoilamino]-propionic, denumit alternativ (N-[2-[[[1-[[[1-(1-carboxietil)amino]carbonil]-3-metilbutil]amino]carbonil]fenil]ditio]benzoil) L-Leu-L-Ala

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale descrise în exemplul 46, folosind L-leucil-L-alanină hidrată (1,0 g, 4,9 mmol), N-metil-N-(trimetilsilil)-acetamidă (3,4 ml, 21 mmol), 50 ml diclorometan și clorură de 2,2'-ditiobis[benzoil] (0,5 g, 2,0 mmol) în 20 ml diclorometan. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă/etanol/apă pentru a obține 0,5 g din compusul titlu, p.t. 234-235°C.

Exemplul 50. Acid [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-2-metil-butilcarbamoil)-6-fluoro-fenildisulfanil]-3-fluoro-benzoilamino]-3-metil-pentanoic (Metodă generală)*

La o soluție de ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-6-fluoro-fenildisulfanil]-3-fluor-benzoilamino]-3-metil-pentanoic (0,6 g, 0,8 mmol) și anisol (1 ml) în 20 ml diclorometan la 0°C, s-au adăugat în picătură 10 ml de acid trifluoracetic. Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. După 4 h s-au adăugat 5 ml de toluen și solvenții s-au îndepărtat în vid. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/apă pentru a da 0,2 g din compusul titlu, p.t. 188-190°C.

Exemplul 51. Acid [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-fluoro-fenildisulfanil]-4-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-fluoro-fenildisulfanil]-4-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (3,1 g, 4,5 mmol) de la exemplul 27, 30 ml diclorometan, 30 ml acid trifluoracetic și 3,0 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă/metanol/apă pentru a da 1,6 g din compusul titlu, p.t. 261-262°C.

Exemplul 52. Acid [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-4-fluoro-fenildisulfanil]-5-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

MD 1687 G2 2001.06.30

32

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-3-fluoro-fenildisulfanil]-5-fluoro-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (2,1 g, 3,0 mmol) de la exemplul 28, 25 ml diclormetan, 25 ml acid trifluoracetic și 2,5 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/apă pentru a da 0,3 g din compusul titlu, p.t. 246-247°C.

Exemplul 53. Acid [S-(R,R*)]-(2-carbamoil)-6-metoxi-fenildisulfanil-3-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metoxi-fenildisulfanil]-3-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (0,6 g, 0,7 mmol) de la exemplul 29, 10 ml diclormetan și 10 ml acid trifluoracetic. Produsul brut s-a dizolvat în 20 ml de apă conținând NaHCO₃ (90,0 mg, 1,1 mmol), s-a extras în acetat de etil și s-a adăugat HCl diluat până la un pH 2. Produsul s-a extras în acetat de etil, s-a spălat cu apă, s-a uscat cu MgSO₄, s-a filtrat și solventul s-a îndepărtat în vid pentru a obține 0,3 g din compusul titlu, p.t. 131-132°C.

Exemplul 54. Acid [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-metoxi-fenildisulfanil]-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metoxi-fenildisulfanil]-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (1,2 g, 17,0 mmol) de la exemplul 30, 10 ml diclormetan, 10 ml acid trifluoracetic și 1 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/apă pentru a da 0,8 g din compusul titlu, p.t. 230-231°C.

Exemplul 55. Acid [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-4-metoxi-fenildisulfanil]-5-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-4-metoxi-fenildisulfanil]-5-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (2,4 g, 3,4 mmol) de la exemplul 31, 25 ml diclormetan, 25 ml acid trifluoracetic și 2,5 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/apă pentru a da 0,7 g din compusul titlu, p.t. 168-169°C.

Exemplul 56. Acid [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-6-metil-fenildisulfanil]-3-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metil-fenildisulfanil]-3-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (0,9 g, 1,3 mmol) de la exemplul 32, 10 ml diclormetan, 10 ml acid trifluoracetic. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă/apă pentru a da 0,4 g din compusul titlu, p.t. 210-211°C.

Exemplul 57. Acid [S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-metil-fenildisulfanil]-4-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metil-fenildisulfanil]-4-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (1,9 g, 2,8 mmol) de la exemplul 33, 20 ml diclormetan, 20 ml acid trifluoracetic și 2,0 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/apă pentru a da 1,4 g din compusul titlu, p.t. 211-218°C.

Exemplul 58. Acid L,L-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-3-metil-fenildisulfanil]-6-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-3-metil-fenildisulfanil]-6-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (1,3 g, 1,9 mmol) de la exemplul 34, 10 ml diclormetan, 10 ml acid trifluoracetic. Produsul brut s-a recristalizat din etanol/apă pentru a da 0,6 g din compusul titlu, p.t. 233-235°C.

Exemplul 59. Acid L,L-2-[2-[2-[(1-carboxi-3-metil-butyl)-metil-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino]-4-metil-pentanoic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului L,L-2-[2-[2-[(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butyl)-metil-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino]-4-metil-pentanoic (1,1 g, 1,7 mmol) de la exemplul 42, 10 ml diclormetan și 10 ml acid trifluoracetic. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/apă pentru a da 0,4 g din compusul titlu, p.t. 120°C.

Exemplul 60. Acid [S-(R,R*)]-2-[5-acetilamino-2-[4-acetilamino-2-(1-carboxi-3-metil-butyl-carbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-4-metil-pentanoic*

MD 1687 G2 2001.06.30

33

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-{5-acetilamino-2-[4-acetilamino-2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-4-metil-pentanoic (0,2 g, 0,2 mmol) de la exemplul 44, 10 ml diclorometan și 10 ml acid trifluoracetic. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă/apă pentru a da 0,1 g din compusul titlu, p.t. 241-242°C.

Exemplul 61. N,N'-[Ditiobis[5-(etilamino)-2,1-fenilen]carbonil] bis L-izoleucină

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]2-{5-etilamino-2-[4-etilamino-2-(1-terț-butoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-3-metil-pentanoic (0,8 g, 1,1 mmol) de la exemplul 45, 10 ml diclorometan și 10 ml acid trifluoracetic. Produsul brut s-a spălat cu hexan/eter pentru a obține 0,6 g din compusul titlu, p.t. 97-100°C.

Exemplul 62. Acid L,L-2-{2-[2-(1,2-dicarboxi-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-succinic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester di-terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-{2-[2-(1,2-bis-terț-butoxicarbonil-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-succinic (1,1 g, 1,4 mmol) de la exemplul 35, 10 ml diclorometan, 10 ml acid trifluoracetic și 0,1 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din acetona/acetat de etil pentru a obține 0,4 g din compusul titlu, p.t. 177-178°C.

Exemplul 63. Acid L,L-2-{2-[2-(1,3-dicarboxi-propil-carbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-pentanoic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester di-terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-bis-terț-butoxicarbonil-propilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-pentandioic (0,8 g, 1,0 mmol) de la exemplul 36, 10 ml diclorometan, 10 ml acid trifluoracetic și 1,0 ml anisol. Produsul brut s-a dizolvat în 20 ml apă care conține NaHCO₃, s-a extras cu acetat de etil și s-a adăugat HCl diluat până la un pH 2. Solidul rezultat s-a recuperat prin filtrare pentru a obține 0,3 g din compusul titlu, p.t. 205-206°C.

Exemplul 64. Acid [S-(R,R*)]2-{2-[2-(1,4-dicarboxi-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-hexandioic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester di-terț-butilic al acidului S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-bis-terț-butoxicarbonil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-hexandioic (1,1 g, 1,4 mmol) de la exemplul 37, 10 ml diclorometan, 10 ml acid trifluoracetic și 1,0 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/dimetilformamidă/apă pentru a da 0,6 g din compusul titlu, p.t. 259-260°C.

Exemplul 65. Acid 4,4'-[Ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis butanoic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester bis (1,1-dimetiletic) al acidului 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis butanoic (0,5 g, 0,9 mmol) de la exemplul 43, 10 ml diclorometan, 10 ml acid trifluoracetic și 1 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din metanol/dimetilformamidă/apă pentru a da 0,6 g din compusul titlu, p.t. 165-166°C.

Exemplul 66. Acid L,L-2-[4-(2-[2-[4-(1-carboxi-etilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino)-benzensulfonilamino]-propionic

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester N,N-[ditiobis[2,1-fenilencarbonilimino]-4,1-fenilensulfonil]bis L-alanină bis 1,1-dimetiletic (0,4 g, 0,4 mmol) de la exemplul 40, 10 ml diclorometan și 10 ml acid trifluoracetic. Produsul brut s-a recristalizat din etanol/apă pentru a obține 0,2 g din compusul titlu, p.t. 227-229°C.

Exemplul 67. Acid [S-(R,R*)]2-[4-(2-[2-[4-(1-carboxi-etilcarbamoil)-fenilcarbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino)-benzoilamino]-propionic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester N,N-[ditiobis[2,1-fenilencarbonilimino]-4,1-fenilencarbonilimino] bis L-alanină bis 1,1-dimetiletic (0,8 g, 1,0 mmol) de la exemplul 41, 10 ml diclorometan, 10 ml acid trifluoracetic și 1 ml anisol. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă/apă pentru a obține 0,3 g din compusul titlu, p.t. 265°C.

Exemplul 68. Acid [R-(R,R*)]2-{2-[(carboxi-fetil-metil)-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino}-fenilacetic*

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 50, folosind ester terț-butilic al acidului [R-(R*,R*)]2-{2-[(terț-butoxicarbonil-fenil-metil)-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilamino}-fenilacetic (0,2 g, 0,3 mmol) de la exemplul 38, 10 ml diclorometan și 10 ml acid

MD 1687 G2 2001.06.30

34

trifluoracetic. Produsul brut s-a agitat cu eter/hexan și s-a filtrat pentru a obține 73,0 mg din compusul titlu, p.t. 231-232°C.

Exemplul 69. Acid [S-(R,R*)]3-terț-butoxi-2-[2-[2-(2-terț-butoxi-1-carboxi-etilcarbamoi)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-propionic*

O soluție de ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)] bis L-serină bis [O(1,1-dimetiletil) bis (1,1-dimetiletil)] (1,0 g, 1,4 mmol) de la exemplul 39, în 30 ml metanol s-a tratat cu 8 ml de NaOH 1N și s-a lăsat la agitat timp de 18 h. Metanolul s-a îndepărtat în vid și reziduul s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat de etil. S-a trecut un curent ușor de oxigen prin stratul apos adăugându-se în același timp CHI diluat pentru a menține un pH 6-7. După ce formarea disulfurii a fost completă (2-18 h), s-a adăugat HCl diluat la un pH 3. Produsul s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă, s-a uscat și a fost recristalizat din acetat de etil pentru a obține 0,4 g din compusul titlu, p.t. 206-207°C.

Exemplul 70. 2,2'-Ditiobis[5-metoxi-benzamidă] (Metodă generală)

O soluție saturată de amoniac în piridină (15 ml) la 0 până la 5°C, s-a tratat cu o soluție de clorură de 2,2'-ditiobis[5-metilbenzoil] (0,3 g, 0,6 mmol) în 8 ml diclorometan. Soluția s-a lăsat la agitat timp de 4 h, solvenții s-au îndepărtat la presiune redusă și reziduul s-a triturat cu HCl diluat. Produsul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă și NaHCO₃ diluat pentru a obține 91 mg din compusul titlu, p.t. 188-189°C.

Exemplul 71. 2,2'-Ditiobis[3-metoxi-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 70, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[3-metoxibenzoil] (0,9 g, 2,3 mmol) în 10 ml diclorometan și 15 ml de piridină saturată cu amoniac. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : diclorometan/acetoneitril). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 92,0 mg din compusul titlu, p.t. 188-189°C.

Exemplul 72. 2,2'-Ditiobis[3-metil-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 70, folosind clorură de 2,2'-ditiobis[3-metilbenzoil] (0,9 g, 2,3 mmol) în 10 ml diclorometan și 30 ml de piridină saturată cu amoniac. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel : diclorometan/tetrahidrofuran). Frațiile pure s-au colectat și s-au concentrat în vid pentru a obține 72,0 mg din compusul titlu, p.t. 189-190°C.

Exemplul 73. 2,2'-Ditiobis[5-[(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-benzamidă] (Metodă generală)

S-a dizolvat 2,2'-ditiobis-5-aminobenzamidă (0,7 g, 2,1 mmol) în 36 ml de acid pivalic la reflux și s-a reacționat cu anhidridă pivalică (1,1 ml, 5,3 mmol). Soluția s-a refluxat pentru încă 1 h, s-a răcit la 40°C și s-a adăugat eter. Produsul brut s-a colectat prin filtrare și s-a recristalizat din dimetilformamidă/apă pentru a obține 0,4 g din compusul titlu, p.t. 288-289°C.

Exemplul 74. 2,2'-Ditiobis[5-[(trifluoracetil)amino]-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform procedurii descrise în exemplul 73, folosind 2,2'-ditiobis-5-aminobenzamidă (0,7 g, 2,1 mmol), acid trifluoracetic (4 ml) și anhidridă trifluoracetică (0,7 ml, 5,2 mmol). Compusul brut s-a recristalizat din dimetilformamidă/apă pentru a obține 0,1 g din compusul titlu, p.t. 262-263°C.

Exemplul 75. 2,2'-Ditiobis[5-(benzoilamino)-benzamidă]

O soluție de 2,2'-ditiobis-5-aminobenzamidă (0,5 g, 1,5 mmol) în 30 ml dimetilformamidă și 20 ml tetrahidrofuran la 0-5°C, s-a reacționat cu clorură de benzoil (0,4 g, 3,3 mmol) și soluția s-a lăsat la agitat timp de 3 h. La reacție s-a adăugat apă, produsul s-a izolat prin filtrare și s-a recristalizat din dimetilformamidă/tetrahidrofuran/apă pentru a obține 0,1 g din compusul titlu, p.t. 273-274°C.

Exemplul 76. Acid 3,3[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis propionic

La o soluție de etoxid de sodiu (13,7 g, 200,0 mmol) în 100 ml etanol s-a adăugat o soluție de acid 3-amino-propionic (30,0 g, 300,0 mmol) în 100 ml metanol și amestecul s-a răcit la 0-5°C. Depunerea rezultată a reacționat cu clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (17,2 g, 50,1 mmol) și reacția s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. Produsul brut s-a recuperat prin filtrare, s-a uscat și s-a dizolvat în apă. Soluția s-a tratat cu cărbune, s-a filtrat și s-a concentrat. S-a adăugat HCl până la un pH 3. Solidul rezultat s-a recuperat prin filtrare și s-a recristalizat din etanol/apă pentru a obține 12,0 g din compusul titlu, p.t. 201-203°C.

Exemplul 77. 2,2'-Ditiobis[N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]benzenamidă] (Metodă generală)

O soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,20 g, 3,50 mmol) în 25 ml de diclorometan s-a adăugat la o soluție de 4-terț-butilanilină (1,04 g, 6,99 mmol) în 8 ml piridină la 23°C. Amestecul de reacție s-a agitat pentru 18 h la 23°C sub atmosferă de azot. Amestecul s-a concentrat, reziduul s-a triturat cu CHI 5% apos, solidul rezultat s-a colectat prin filtrare și s-a spălat cu apă pentru a

MD 1687 G2 2001.06.30

35

rezulta produsul brut. Materialul brut s-a recristalizat din eter etilic-etanol pentru a rezulta 0,24 g din compusul titlu, p.t. 135-138°.

Exemplul 78. 2,2'-Ditiobis[N-(3-metilfenil)-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale din exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml de diclormetan și *m*-toluidină (1,24 g, 11,6 mmol) în 10 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat din eter etilic-acetat de etil pentru a rezulta 1,18 g din compusul titlu, p.t. 193-195°C.

Exemplul 79. 2,2'-Ditiobis[N-[4-nitro-3-(trifluormetil)fenil]-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,0 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclormetan și 4-nitro-3-(trifluormetil)-anilină (2,39 g, 11,6 mmol) în 19 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat din eter etilic pentru a da 0,25 g din compusul titlu, p.t. 167-169°C.

Exemplul 80. 2,2'-Ditiobis[N-(3-bromfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,0 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclormetan și 3-bromanilină (1,98 g, 11,6 mmol) în 16 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil-hexan pentru a da 1,99 g din compusul titlu, p.t. 194-196°C.

Exemplul 81. 2,2'-Ditiobis[N-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,0 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclormetan și 3,5-bis(trifluormetil)anilină (2,66 g, 11,6 mmol) în 21 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etilic-hexan (1:9) pentru a obține 0,84 g din compusul titlu, p.t. 213-214°C.

Exemplul 82. 2,2'-Ditiobis[N-[4-clor-3-(trifluormetil)fenil]-benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,0 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclormetan și 2-amino-5-clorbenzotrifluorură (2,30 g, 11,6 mmol) în 18 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat din eter etilic-hexan pentru a obține 0,59 g din compusul titlu, p.t. 129-131°C.

Exemplul 83. 2,2'-Ditiobis[N-(3,4-diclorfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,04 g, 3,03 mmol) în 25 ml diclormetan și 3,4-dicloranilină (0,982 g, 6,06 mmol) în 8 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din acetat de etil-hexan pentru a obține 0,184 g din compusul titlu, p.t. 230-233°C.

Exemplul 84. 2,2'-Ditiobis[N-(2,4-diclorfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclormetan și 2,4-dicloranilină (1,89 g, 11,7 mmol) în 15 ml de piridină. Produsul brut s-a triturat cu un amestec fierbinte de acetat de etil, etanol și metanol (1:1:1) și s-a filtrat pentru a obține 0,64 g din compusul titlu, p.t. 227-228°C.

Exemplul 85. 2,2'-Ditiobis[N-(3,4-dimetilfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,12 g, 3,26 mmol) în 25 ml diclormetan și 3,4-dimetilanilină (0,79 g, 6,52 mmol) în 8 ml de piridină. Produsul brut s-a triturat cu eter etilic și s-a filtrat pentru a obține 0,28 g din compusul titlu, p.t. 224-227°C.

Exemplul 86. 2,2'-Ditiobis[N-(3,5-diclorfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclormetan și 3,4-dicloranilină (1,87 g, 11,7 mmol) în 15 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din etanol, apoi eter etilic pentru a obține 0,78 g din compusul titlu, p.t. 235-236°C.

Exemplul 87. 2,2'-Ditiobis[N-(4-fluorfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,00 g, 2,92 mmol) în 20 ml diclormetan și 4-fluoranilină (0,657 g, 5,91 mmol) în 5 ml de piridină. Produsul brut s-a triturat cu amestec fierbinte etanol-acetat de etil și s-a recristalizat din etanol-DMF pentru a obține 0,14 g din compusul titlu, p.t. 242-244°C.

Exemplul 88. 2,2'-Ditiobis[N-[3-(trifluormetil)fenil]benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclormetan și 3-aminobenzo-trifluorură (1,87 g, 11,6 mmol) în 15 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din etanol, apoi eter etilic pentru a obține 0,634 g din compusul titlu, p.t. 167-168°C.

Exemplul 89. 2,2'-Ditiobis[N-(2-metoxifenil)benzamidă]

MD 1687 G2 2001.06.30

36

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și *o*-anisidină (1,42 g, 11,5 mmol) în 10 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din etanol-acetat de etil, apoi din acetonitril-DMF pentru a obține 0,634 g din compusul titlu, p.t. 154-155°C.

Exemplul 90. Ester dimetilic al acidului 3,3'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis-2-tiofenoxicarboxilic (Metodă generală)

O soluție de clorură 2,2'-bisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan s-a adăugat la o soluție de 3-amino-2-tiofenocarboxilat (1,82 g, 11,6 mmol) în 14 ml de piridină la 23°C. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 18 h la 23°C sub atmosferă de azot. Precipitatul format s-a colectat prin filtrare, apoi s-a triturat cu HCl apos 5% și s-a spălat cu apă pentru a da produsul brut. Materialul brut s-a recristalizat inițial din etanol, apoi din acetonitril-DMF pentru a obține 2,0 g din compusul titlu, p.t. 250-252°C.

Exemplul 91. 2,2'-Ditiobis[N-(trifluormetil)fenil]benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,12 g, 3,26 mmol) în 25 ml diclorometan și 4-aminobenzotrifluorură (1,05 g, 6,53 mmol) în 8 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din apă-DMF pentru a obține 0,47 g din compusul titlu, p.t. 272-275°C.

Exemplul 92. 2,2'-Ditiobis[N-(5-brom-2-pirimidinil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 2-amino-brompirimidină (2,03 g, 11,7 mmol) în 16 ml de piridină. Produsul brut s-a triturat cu un amestec fierbinte de acetat de etil și etanol, s-a filtrat și s-a recristalizat din acetonitril-DMF pentru a obține 0,40 g din compusul titlu, p.t. 249-253°C.

Exemplul 93. 2,2'-Ditiobis[N-(4-cianofenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 4-aminobenzonitril (1,38 g, 11,7 mmol) în 11 ml de piridină. Produsul brut s-a triturat cu un amestec fierbinte de acetat de etil și etanol (1:1), s-a filtrat și s-a recristalizat din etanol-DMF-apă pentru a obține 0,37 g din compusul titlu, p.t. 239-241°C.

Exemplul 94. 2,2'-Ditiobis[N-[4-(metilsulfonyl)fenil]benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 4-aminofenil metil sulfonă (2,00 g, 11,7 mmol) în 16 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din acetonitril-DMF pentru a obține 2,0 g din compusul titlu, p.t. 236-238°C.

Exemplul 95. 2,2'-Ditiobis[N-(6-clor-4-pirimidinil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 90, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 4-amino-6-clorpirimidină (1,51 g, 11,7 mmol) în 12 ml piridină. Produsul brut s-a triturat cu un amestec fierbinte de acetat de etil și etanol, s-a filtrat și s-a recristalizat din acetonitril-DMF pentru a obține 0,38 g din compusul titlu, p.t. 254-256°C.

Exemplul 96. 2,2'-Ditiobis[N-(4-iodfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 4-iodanilină (2,54 g, 11,6 mmol) în 20 ml de piridină. Produsul brut s-a recristalizat din apă-DMF pentru a obține 1,48 g din compusul titlu, p.t. 268-271°C (dec.).

Exemplul 97. 2,2'-Ditiobis[N-(2-metilfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și *o*-toluidină (1,25 g, 11,7 mmol) în 10 ml piridină. Produsul brut s-a triturat cu un amestec fierbinte de acetat de etil și etanol și s-a recristalizat din acetonitril-DMF pentru a obține 0,11 g din compusul titlu, p.t. 224-225°C (dec.).

Exemplul 98. 2,2'-Ditiobis[N-(2-etilfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 90, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 2-etilanilină (1,40 g, 11,6 mmol) în 12 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat din acetonitril-DMF pentru a obține 1,9 g din compusul titlu, p.t. 255-256°C.

Exemplul 99. 2,2'-Ditiobis[N-4-pirimidinil benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 90, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (3,00 g, 8,74 mmol) în 75 ml diclorometan și 4-aminopirimidină (1,66 g, 17,5 mmol)

MD 1687 G2 2001.06.30

37

în 14 ml piridină. Produsul brut s-a triturat cu amestec fierbinte de acetonitril și DMF, s-a filtrat și s-a recristalizat din apă-DMF pentru a obține 0,08 g din compusul titlu, p.t. 234-235°C.

Exemplul 100. 2,2'-Ditiobis[N-(2-clorfenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 90, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 4-amino-6-clorpirimidină (2,39 g, 11,6 mmol) în 19 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat inițial din etanol-acetonă, apoi din acetonitril-DMF pentru a obține 0,37 g din compusul titlu, p.t. 247-249°C.

Exemplul 101. 2,2'-Ditiobis[N-(3-nitrofenil)benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 3-nitroanilină (1,60 g, 11,6 mmol) în 13 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat o dată din etanol-eter, apoi de două ori din acetonitril-DMF-apă pentru a obține 0,79 g din compusul titlu, p.t. >270°C.

Exemplul 102. 2,2'-Ditiobis[N-[2-(aminosulfonil)fenil]benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 2-aminobenzen-sulfonamidă (2,00 g, 11,6 mmol) în 16 ml piridină. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 6 zile la 23°C sub atmosferă de azot. Produsul brut s-a recristalizat din acetonitril pentru a obține 0,70 g din compusul titlu, p.t. 150-151°C (dec.).

Exemplul 103. 2,2'-Ditiobis[N-[2-(1-metiletil)fenil]benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 90, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 2-izopropil-anilină (1,60 g, 11,6 mmol) în 13 ml piridină. Produsul brut s-a recristalizat de două ori din acetonitril-DMF pentru a obține 0,45 g din compusul titlu, p.t. 235-237°C.

Exemplul 104. 2,2'-Ditiobis[N-(3-iodfenil)]benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (3,00 g, 8,74 mmol) în 75 ml diclorometan și 3-iodanilină (3,82 g, 17,5 mmol) în 17 ml piridină. Produsul brut s-a triturat cu etanol fierbinte, s-a filtrat și s-a recristalizat inițial din apă-DMF, apoi din acetat de etil-eter pentru a obține 0,45 g din compusul titlu, p.t. 184-186°C (dec.).

Exemplul 105. Ester dietilic al acidului [4-(2-[2-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil-carbamoil]-fenil]disulfanil)-benzoilamino)-benzil]-fosfonic

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan și 4-amino-fosfonat dietilic (2,90 g, 11,6 mmol) în 23 ml piridină. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 3 zile la 23°C sub atmosferă de azot. Produsul brut s-a recristalizat din acetonitril-DMF pentru a obține 2,60 g din compusul titlu, p.t. 237-238°C (dec.).

Exemplul 106. Acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)bisbenzoic] (Metodă generală)

La o suspensie de acid 4-aminobenzoic (1,60 g, 11,6 mmol) în 20 ml piridină s-a adăugat N-metil-N-trimetilsililacetamidă (4,25 g, 29,2 mmol), amestecul s-a agitat până când s-a dizolvat tot solidul, apoi s-a adăugat o soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan. Amestecul de reacție rezultat s-a agitat timp de 18 h la 23°C sub atmosferă de azot. Apoi amestecul s-a concentrat și reziduul s-a triturat cu HCl apos 5%. Solidul rezultat s-a colectat prin filtrare și s-a spălat cu apă pentru a obține produsul brut. Materialul brut s-a recristalizat de două ori din acetonitril-DMF, apoi s-a triturat cu acetonitril fierbinte pentru a da 0,075 g din compusul titlu, p.t. >285°C.

Exemplul 107. Acid 2,2'-ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)bisbenzoic

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 106, folosind o suspensie de acid 2-aminobenzoic (2,40 g, 17,5 mmol) în 24 ml piridină, N-metil-N-trimetilsililacetamidă (6,36 g, 43,6 mmol) și clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (3,00 g, 8,74 mmol) în 75 ml diclorometan. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 4 zile la 23°C sub atmosferă de azot. Materialul brut s-a triturat cu acetonitril. S-a format un solid care s-a colectat prin filtrare și s-a recristalizat din acetonitril-DMF-apă pentru a obține 0,90 g din compusul titlu, p.t. 242-245°C (dec.).

Exemplul 108. Acid (4-[2-[2-(carboximetil-fenilcarbamoil)-fenil]-disulfanil]-benzoilamino)-fenil)-acetic

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 106, folosind o suspensie de acid 4-aminofenilacetic (1,80 g, 11,6 mmol) în 16 ml piridină, N-metil-N-trimetilsililacetamidă (4,18 g, 28,8 mmol) și clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (2,00 g, 5,83 mmol) în 50 ml diclorometan. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 2 zile la 23°C sub atmosferă de azot. Materialul brut s-a

MD 1687 G2 2001.06.30

38

triturat cu acetonitril, s-a filtrat; s-a recristalizat din acetonitril-DMF-apă, s-a triturat cu metanol și s-a filtrat pentru a obține 0,47 g din compusul titlu, p.t. 257-260°C.

Exemplul 109. Dihidroclozură de 2,2'-ditiobis[N-(4-aminofenil)benzamidă]

La o soluție de 2,2'-ditiobis[N-(4-nitrofenil)benzamidă] (0,309 g, 0,565 mmol) în 75 ml de metanol s-a adăugat Ra-Ni (0,3 g). Amestecul de reacție rezultat s-a agitat la 23°C timp de 30 h sub atmosferă de azot. Catalizatorul s-a îndepărtat prin filtrare, filtratul s-a amestecat cu 10 ml de HCl apos concentrat, apoi s-a concentrat in vid. Când volumul total s-a redus spre 10 ml, s-a format un solid care s-a colectat prin filtrare, s-a triturat cu acetonitril și s-a filtrat pentru a obține 0,124 g din compusul titlu, p.t. >260°C.

Exemplul 110. 2,2'-Ditiobis[N-[4-(aminocarbonil)fenil]benzamidă]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 77 folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (4,00 g, 11,7 mmol) în 100 ml diclorometan și 4-aminobenzamidă (3,20 g, 23,5 mmol) în 26 ml de piridină. Produsul brut s-a triturat cu un amestec fierbinte de acetonitril și DMF, s-a filtrat, s-a recristalizat din etanol-apă-DMF, s-a triturat cu un amestec fierbinte de metanol și DMF și s-a filtrat pentru a da 0,563 g din compusul titlu, p.t. >270°C.

Exemplul 111. 2,2'-Ditiobis[N-2-(dimetilamino)etilbenzamidă]

O soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 20 ml diclorometan s-a adăugat în picătură la o soluție de N,N-dimetiletildiamină (0,8 ml, 7,0 mmol) și trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol) în 20 ml diclorometan la 0°C. Amestecul s-a agitat timp de 40 h la temperatura camerei și apoi s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe MgSO₄ și s-a concentrat pentru a da 0,9 g dintr-un solid uleios. Solidul s-a redizolvat în cloroform, s-a uscat și s-a concentrat pentru a obține 0,82 g din compusul titlu sub forma unui ulei; RMN (CDCl₃): δ 8,02 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,39 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 2,74 (t, 4H), 2,40 (s, 12H).

Exemplul 112. {2-[2-(Morfolin-4-carbonil)-fenil]disulfanil}-fenil}-morfolin-4-il-metanonă

O soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 20 ml diclorometan s-a adăugat în picătură la o soluție de morfolină (0,64 ml, 7,0 mmol) și trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol) în 20 ml diclorometan la 0°C. Amestecul s-a agitat timp de 16 h la temperatura camerei și apoi s-a spălat cu HCl 1N, saramură, s-a uscat pe MgSO₄ și s-a concentrat pentru a obține 1,12 g din compusul titlu ca o spumă, p.t. 103-110°C; RMN (CDCl₃): δ 7,68 (m, 2H), 7,32 (m, 6H), 3,79 (bs, 8H), 3,61 (bs, 4H), 3,25 (bs, 4H).

Exemplul 113. {2-[2-(Tiomorfolin-4-carbonil)-fenil]disulfanil}-fenil}-tiomorfolin-4-il-metanonă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 112, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 20 ml diclorometan și tiomorfolină (0,75 ml, 7,0 mmol), trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol) în 20 ml diclorometan, pentru a da 1,08 g din compusul titlu, ca o spumă, p.t. 90-92°C; RMN (CDCl₃): δ 7,70 (dd, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 4,06 (bs, 4H), 3,52 (bs, 4H), 2,76 (bs, 4H), 2,55 (bs, 4H).

Exemplul 114. Acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-,dis(1,1-dimetil)ester-1-piperazin-carboxilic

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 112, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 20 ml diclorometan și t-butil piperazin-carboxilat (1,4 g, 7,5 mmol), trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol), în 20 ml diclorometan. Produsul brut s-a cromatografiat (SiO₂, CHCl₃/MeOH 97/3) pentru a da 1,01 g din compusul titlu ca un solid, p.t. 96-99°C; RMN (CDCl₃): δ 7,68 (d, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 3,78 (bs, 4H), 3,54 (bs, 4H), 3,38 (bs, 4H), 3,23 (bs, 4H), 1,48 (s, 18H).

Exemplul 115. 2,2'-Ditiobis(N-ciclopropilbenzamidă)

O soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 20 ml diclorometan s-a adăugat în picătură la o soluție de ciclopropilamină (0,52 ml, 7,5 mmol) și trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol) în 20 ml diclorometan. S-a format imediat un solid, amestecul s-a agitat timp de 3 h și apoi s-a filtrat. Solidul s-a uscat pentru a obține 0,65 g din compusul titlu, p.t. 257-259°C; RMN (DMSO-d₆): δ 8,62 (d, 2H), 7,61 (t, 4H), 7,44 (t, 2H), 7,29 (t, 2H), 2,89 (m, 2H), 0,73 (m, 4H), 0,61 (m, 4H).

Exemplul 116. Sare HCl {2-[2-(piperazin-1-carbonil)-fenil]disulfanil}-fenil}-piperazin-1-il-metanonă

O soluție de acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-,bis(1,1-dimetil)ester-1-piperazin-carboxilic (0,61 g, 0,95 mmol) de la exemplul 114 în 30 ml diclorometan s-a răcit la 0°C și s-a tratat cu HCl gazos. Imediat s-a format un solid, amestecul s-a agitat timp de 2 h și apoi s-a filtrat. Solidul s-a uscat pentru a obține 0,45 g din compusul titlu, p.t. >250°C; RMN (DMSO-d₆): δ 9,40 (bs, 4H), 7,66 (d, 2H), 7,51 (dd, 2H), 7,42 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,08 (m, 4H).

MD 1687 G2 2001.06.30

39

Exemplul 117. {2-[2-(pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-pirolidin-1-il-metanonă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 112, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan, pirolidină (0,63 ml, 7,5 mmol) și trietilamină (1,2 ml, 9 mmol) în 20 ml diclorometan, pentru a da 0,75 g din compusul titlu ca o spumă, p.t. 62-63°C; RMN (CDCl₃): δ 7,65 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 3,63 (t, 4H), 3,19 (t, 4H), 1,92 (q, 4H), 1,83 (q, 4H).

Exemplul 118. {2-[2-(3-Hidroxi-pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-(3-hidroxi-pirolidin-1-il)-metanonă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 112, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan și clorhidrat de 3-hidroxi-pirolidină (0,93 g, 7,5 mmol) și trietilamină (2,3 ml, 16 mmol) în 20 ml diclorometan. Produsul brut s-a cromatografiat (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 95/5) pentru a da 0,21 g din compusul titlu ca o spumă, p.t. 168-172°C; RMN (CDCl₃): δ 7,70 (dd, 2H), 7,36-7,19 (m, 6H), 4,51 (bs, 2H), 4,36 (bs, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,41-3,15 (m, 6H), 1,91 (m, 4H).

Exemplul 119. {2-[2-(3-Hidroximetil-pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-(3-hidroximetil-pirolidin-1-il)-metanonă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 112, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan și 3-hidroxi-metilpirolidină (0,76 g, 7,5 mmol), trietilamină (1,2 ml, 9 mmol) în 20 ml diclorometan pentru a da 0,65 g din compusul titlu ca o spumă, p.t. 169-171°C; RMN (CDCl₃): δ 7,78 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 3,60 (m, 8H), 3,20 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Exemplul 120. Acid 1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-4-piperidin-carboxilic

Acid izonipecotin (acid 4-piperidincarboxilic) (0,76 g, 6 mmol), N-metil-N-trimetilsililacetamidă și 3 picături de piridină s-au agitat la temperatura camerei timp de 2 h. Această suspensie s-a adăugat la o soluție filtrată de clorură 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan. Solventul s-a îndepărtat după 18 h și reziduul s-a triturat cu HCl 1N. Acidul s-a decantat și reziduul s-a dizolvat în acetonitril. După 24 h de repaus s-a format un precipitat. Solidul s-a colectat și s-a uscat pentru a da 0,56 g din compusul titlu, p.t. >250°C; RMN (DMSO): δ 12,37 (bs, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,34 (m, 4H), 4,33 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 1,92 (d, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,50 (m, 4H).

Exemplul 121. Acid [S-(R,R*)]-1H-pirolidin-2-carboxilic, ester 1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-bis(1,1-dimetil)*

Acest compus s-a obținut conform metodei generale de la exemplul 111, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan și ester prolin-t-butilic (1,08 g, 6,3 mmol), N-metil-morfolină (0,99 ml, 9,0 mmol) în 15 ml diclorometan. După cromatografie (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 98/2), s-au izolat 1,59 g din compusul titlu ca un solid, p.t. 60-64°C; RMN (CDCl₃): δ 7,70 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

Exemplul 122. Acid [S-(R,R*)]-1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-1H-pirolidin-2-carboxilic*

O soluție de acid [S-(R*,R*)]-1H-pirolidin-2-carboxilic, ester 1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-,bis(1,1-dimetil) (1,36 g, 2,2 mmol) de la exemplul 121 în 5 ml diclorometan s-a tratat cu 5 ml de acid trifluoroacetic. Amestecul s-a agitat timp de 18 h, s-a concentrat la un ulei și s-a triturat cu eter și apă. Reziduul gumos s-a dizolvat în metanol, s-a uscat pe MgSO₄, și s-a concentrat la un solid. Solidul s-a triturat cu diclorometan, s-a filtrat și filtratul s-a evaporat pentru a obține 0,78 g din compusul titlu ca o spumă, p.t. 89-90°C (dec.); RMN (CDCl₃): δ 7,71 (d, 2H), 7,43-7,20 (m, 6H), 4,76 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 4H).

Exemplul 123. Acid [S-(R,R*)]-N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil-1,3-pirolidinil)]bis-carbamic, ester bis(1,1-dimetiletil)*

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 112, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan și BOC-3-amino-1H-pirolidin (1,4 g, 7,7 mmol), trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol) în 20 ml de diclorometan. Amestecul s-a agitat 18 h și s-a supus cromatografiei (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 95/5) pentru a da 0,51 g din compusul titlu ca o spumă, p.t. 115-118°C; RMN (CDCl₃): δ 7,73 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 5,15 (bs, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,90-3,12 (m, 8H), 2,18 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 8H).

Exemplul 124. Acid 4,4'-ditiobis(2-fenilencarboniliminometilen)bis-benzoic

Acid 4-aminometilbenzoic (0,95 g, 6,3 mmol) în 15 ml de 1,1,1,3,3,3-hexa metildisilazan s-a încălzit la reflux pentru 2 h, obținându-se o soluție. Această soluție s-a răcit, s-a concentrat, s-a

MD 1687 G2 2001.06.30

40

dizolvat în 15 ml de diclorometan și s-a filtrat într-o soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan. După 18 h amestecul s-a concentrat, reziduul s-a triturat cu etanol fierbinte și s-a filtrat. Solidul s-a uscat pentru a rezulta 0,60 g din compusul titlu, p.t. >250°C; RMN (DMSO): δ 12,85 (bs, 2H), 9,24 (t, 2H), 7,87 (d, 4H), 7,68 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,43 (m, 6H), 7,27 (t, 2H), 4,51 (d, 4H).

Exemplul 125. 2,2'-Ditiobis(N-acetil-N-metil)benzamidă

La o soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan s-au adăugat N-metil-N-trimetilsililacetamidă (2,4 ml, 15 mmol) și piridină (0,1 ml). Soluția s-a agitat timp de 18 h și s-a concentrat până la un ulei. Reziduul uleios s-a triturat cu HCl 1N și apoi s-a cromatografiat (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 95/5) pentru a da 0,41 g din compusul titlu ca un ulei; RMN (CDCl₃): δ 7,68 (dd, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 4H), 3,06 (s, 6H), 2,36 (s, 6H).

Exemplul 126. Ester N,N'-bis[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis[6[[1,1-dimetiletoxi]carbo-nil]amino]-L-norleucină]bis(1,1-dimetiletil)

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 111, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan, ester clorhidric N-BOC-lizină-t-butil (2,24 g, 6,6 mmol), N-metilmorfolină (1,65 g, 15 mmol) în 20 ml diclorometan. Compusul s-a purificat prin cromatografie (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 95/5) pentru a obține compusul titlu ca o spumă, p.t. 81-83°C; RMN (CDCl₃): δ 7,72 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,18 (t, 2H), 6,73 (bs, 2H), 4,63 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,45 (s, 18H).

Exemplul 127. Ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis-L-arginină-bis(1,1-dimetiletil)]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 111, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan și ester clorhidric arginină-t-butil (1,48 g, 6,6 mmol), N-metilmorfolină (1,65 g, 15 mmol) în 20 ml diclorometan. S-a format un precipitat care s-a colectat și s-a spălat cu eter. Solidul s-a tratat cu izopropanol la fierbere și s-a filtrat fierbinte pentru a obține 1,15 g din compusul titlu. RMN (DMSO): δ 8,91 (d, 2H), 7,63 (d, 4H), 7,46 (m, 4H), 7,31 (t, 2H), 6,98 (bs, 2H), 4,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,41 (s, 18H).

Exemplul 128. N,N'-[Ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis-L-arginină]

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 122, folosind ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis-L-arginină-bis(1,1-dimetiletil)] (1,31 g, 2,0 mmol) de la exemplul 127 în 15 ml diclorometan și 15 ml de acid trifluoracetic. Reziduul s-a triturat cu etanol și HCl 1N pentru a obține 0,74 g din compusul titlu, p.t. 208-211°C; RMN (DMSO): δ 12,74 (bs, 2H), 8,85 (d, 2H), 7,67 (dd, 4H), 7,48 (t, 2H), 7,43 (bs, 2H), 7,31 (t, 2H), 6,98 (bs, 2H), 4,72 (q, 2H), 2,72 (dd, 2H), 2,60 (dd, 2H).

Exemplul 129. Acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarboniliminometilen)bis-transciclohexan carboxilic

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 124, folosind acid trans 4-aminometilciclohexancarboxilic (1,0 g, 6,3 mmol) și clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan. Cristalizarea din etanol a dat 0,66 g din compusul titlu sub forma unui solid, p.t. 230-232°C; RMN (DMSO): δ 12,01 (s, 2H), 8,62 (t, 2H), 7,61 (d, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,29 (t, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,14 (t, 2H), 1,91 (d, 4H), 1,82 (d, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,26 (q, 4H), 1,00 (q, 4H).

Exemplul 130. 2,2'-Ditiobis[N-(2-tienilmetil)]benzamidă

O soluție filtrată de clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) în 15 ml diclorometan s-a adăugat la o soluție de 2-aminometiltiofen (0,68 ml, 6,6 mmol) și trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol) în 20 ml diclorometan. După 10 min s-a format un precipitat, amestecul s-a agitat timp de 18 h și s-a filtrat. Solidul s-a spălat cu diclorometan și s-a uscat pentru a obține 0,84 g din compusul titlu ca un solid cu p.t. 177-178°C; RMN (DMSO): δ 9,30 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,40 (m, 4H), 7,29 (t, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,63 (m, 4H).

Exemplul 131. 2,2'-Ditiobis[N-[2-(4-morfolinil)etil]]benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei generale de la exemplul 111, folosind clorură de 2,2'-ditiobisbenzoil (1,0 g, 3,0 mmol) și 2-aminoetilmorfolină (0,87 ml, 6,6 mmol) trietilamină (1,2 ml, 9,0 mmol) în 20 ml diclorometan. Amestecul s-a cromatografiat (SiO₂) pentru a obține 65 mg din compusul titlu.

Exemplul 132. Acid 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil]fenildisulfanil]propionic

suspensie de 0,46 g (1,5 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il]benzen-sulfonamidă într-un amestec de 15 ml metanol și 15 ml tetrahidrofuran s-a tratat cu 0,16 g (1,5 mmol) de acid tiolactic. Amestecul de reacție s-a încălzit la 50°C timp de 3 h și apoi la temperatura camerei timp de 18 h. Soluția rezultată s-a filtrat printr-un strat de fibră de sticlă pentru clarificare și filtratul s-a

MD 1687 G2 2001.06.30

41

evaporat la vid. Reziduul s-a triturat cu eter și solidul s-a îndepărtat prin filtrare. După spălare cu eter, solidul s-a uscat in vid pentru a da 0,58 g din compusul titlu, p.t. 268-270°C.

Exemplul 133. Ester metilic al acidului 2-acetilamino-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenil-disulfanil]-propionic

O soluție de 20 ml metanol și 20 ml tetrahidrofuran s-a răcit la 0°C și s-a tratat în picătură cu 1,31 g (10 mmol) de clorură de clorcarbonil-sulfenil. Amestecul de reacție s-a agitat la 0°C timp de 15 min și s-a adăugat 3,0 g (9,7 mmol) de 2-tio-N-(4-sulfamoil-fenil)benzamidă solidă. Amestecul de reacție s-a agitat la 0°C 0,5 h și apoi la temperatura camerei timp de 4 h. Soluția rezultată s-a tratat cu 1,63 g (10 mmol) de N-acetil-L-cisteină și s-a încălzit la 60°C 0,5 h. Solventul s-a îndepărtat în vid și reziduul s-a triturat cu apă. Solidul s-a îndepărtat prin filtrare, s-a spălat cu apă, eter și s-a uscat in vid pentru a da 4,3 g din compusul titlu, p.t. 138-140°C.

Exemplul 134. Acid 2-acetilamino-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)fenildisulfanil]-propionic

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind 0,8 g (2,4 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă și 0,39 g (2,4 mmol) de N-acetil-L-cisteină. Produsul s-a spălat cu eter și s-a uscat in vid pentru a da 0,92 g din compusul titlu, p.t. 218-220°C.

Exemplul 135. Acid {2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenildisulfanil]-propionil-amino}-acetic

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind 0,46 g (1,5 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă și 0,25 g (1,5 mmol) de 2-mercapto-propionil-glicină. Produsul s-a spălat cu eter și s-a uscat in vid pentru a da 0,65 g din compusul titlu, p.t. 254-256°C.

Exemplul 136. Acid 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)fenildisulfanil]benzoic

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind o suspensie de 0,46 g (15 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă într-un amestec de 15 ml metanol și 15 ml de tetrahidrofuran, și 0,23 g (1,5 mmol) de acid tiosalicilic. Produsul s-a spălat cu eter și s-a uscat in vid pentru a da 0,66 g din compusul titlu, p.t. 276-278°C.

Exemplul 137. Ester metilic al acidului 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)fenildisulfanil]benzoic

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind o suspensie de 0,46 g (1,5 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă într-un amestec de 15 ml metanol și 15 ml de tetrahidrofuran și 0,27g (1,6 mmol) de metil tiosalicilat. Produsul s-a triturat cu eter, s-a filtrat, s-a spălat cu eter și s-a uscat in vid pentru a da 0,66 g din compusul titlu, p.t. 288-290°C.

Exemplul 138. Acid 2-amino-3-metil-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenildisulfanil]-butiric

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind o suspensie de 0,46 g (1,5 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă într-un amestec de 15 ml metanol și 15 ml tetrahidrofuran și 0,3g (1,6 mmol) de D(-)-penicilamină clorhidrică. Produsul s-a dizolvat în 2-propanol (20 ml) și s-a precipitat prin adăugarea a 80 ml de eter. Precipitatul s-a îndepărtat prin filtrare, s-a dizolvat în 30 ml apă, s-a filtrat printr-un strat de fibră de sticlă și s-a liofilizat pentru a da 0,35 g din compusul titlu, p.t. 115-118°C.

Exemplul 139. Ester metilic al acidului 2-amino-3-metil-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenildisulfanil]-butiric

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind o suspensie de 0,61 g (2,0 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă într-un amestec de 10 ml metanol și 10 ml tetrahidrofuran și 0,44g (2,2 mmol) de D(-)-penicilamină ester metil clorhidrică. Produsul brut s-a dizolvat în 20 ml 2-propanol și s-a precipitat prin adăugarea a 100 ml eter. Precipitatul s-a îndepărtat prin filtrare, s-a dizolvat în apă, s-a filtrat printr-un strat de fibră de sticlă și s-a liofilizat pentru a da 0,54 g din compusul titlu, p.t. 140-142°C.

Exemplul 140. 2-(2,3-Dihidroxi-propildisulfanil)-N-(4-sulfamoilfenil)benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind o suspensie de 0,46 g (1,5 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă într-un amestec de 15 ml metanol, 15 ml de tetrahidrofuran și 2,3-dihidroxi-1-propantiol. Produsul s-a spălat cu eter și s-a uscat in vid pentru a da 0,61 g din compusul titlu, p.t. >260°C.

Exemplul 141. 2-[2-(Acetilmetilamino)-1-fenilpropildisulfanil]-N-(4-sulfamoilfenil)benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei de la exemplul 132, folosind o suspensie de 0,46 g (1,5 mmol) de 4-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)-benzensulfonamidă într-un amestec de 15 ml metanol, 15 ml tetrahidrofuran și 0,34 g (1,5 mmol) de N-(2-mercapto-1-metil-2-feniletil)-N-metilacetamidă. Produsul s-a spălat cu eter și s-a uscat in vid pentru a da 0,74 g din compusul titlu, p.t. 240-242°C.

Exemplul 142. 2,2'-Ditiobis[N-[4-(aminosulfonilfenil)metil]benzamidă

MD 1687 G2 2001.06.30

42

O soluție de 1,86 g (10 mmol) de N-metil sulfanilamidă în 25 ml tetrahidrofuran s-a tratat cu 1,01 g (10 mmol) de N-metilmorfolină și s-a răcit la 0°C. Soluția rezultată s-a tratat rapid, în picătură cu o soluție de 1,72 g (5,0 mmol) de clorură 2,2'-ditiobisbenzoil în 25 ml diclorometan menținând temperatura la 0°C. Reacția s-a agitat la 0°C timp de 2 h și apoi la temperatura camerei timp de 18 h. Solventul s-a îndepărtat în vid și reziduul s-a repartizat între acetat de etil/apă. Stratul organic s-a spălat cu acid clorhidric 1,0 M, apă, s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a evaporat in vid. Reziduul s-a încălzit în diclorometan timp de 4 h și solidele s-au îndepărtat prin filtrare, s-au spălat cu diclorometan și s-au uscat in vid pentru a da 1,94 g din compusul titlu, p.t. 243-245°C.

Exemplul 143. Acid 2-[2-(2-acetilamino-2-carboxietil)disulfanil]benzoilamino]-3-metil-pentanoic

O soluție de 0,58 g (2,2 mmol) de acid [S-(R*,R*)]-3-metil-2-(3-oxo-3H-benzo[d]izotiazol-2-il)pentanoic în 20 ml de metanol s-a tratat cu 0,36 g (2,2 mmol) de N-acetil-L-cisteină și reacția s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 h. Solventul s-a îndepărtat în vid și reziduul s-a triturat cu 100 ml de apă la 60°C. Apa s-a decantat și solidul s-a dizolvat în 50 ml acetat de etil. Soluția organică s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat și s-a evaporat in vid pentru a da compusul titlu ca o spumă solidă, albă, p.t. 85-90°C.

Exemplul 144. 2,2'-Ditiobis[N-fenilsulfonil]benzamidă

Acest compus s-a preparat conform metodei lui Bartlett (R.G. Bartlett, L.E. Hart și E.W. McClelland, *J. Chem. Soc.*, 1939: 760).

Exemplul 145. 2,2'-Ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-benzensulfonamidă

La o soluție de 4-aminosulfonil anilină (1,1 g, 6,4 mmol) în piridină (15 ml) s-a adăugat o soluție de clorură de 2,2'-ditiobisbenzensulfonil (1,0 g, 2,4 mmol), preparată după Gialdi, *Farmaco Ed. Sci.*, 1959; 14: 751) la 0°C sub o atmosferă de azot. Soluția portocalie rezultată s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei peste 48 h. Această soluție s-a repartizat apoi între acetat de etil și apă. Soluția acetat de etil s-a spălat extensiv cu apă și saramură. Apoi această soluție s-a uscat (MgSO₄), s-a filtrat, după care s-a concentrat in vid. Apoi, reziduul a fost supus la flash cromatografie pe silicagel (70% acetat de etil : 30% hexan) pentru a da 0,65 g dintr-un solid care a fost contaminat cu o mică cantitate de 4-aminosulfonil anilină. Recristalizarea acestui material a dat 0,36 g din produsul titlu ca un solid alb, p.t. 167-175°C (dec.); RMN (DMSO-d₆) : δ 11,4 (s, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 12H) ppm.

Exemplul 146. 2,2'-Ditiobis[N-(4-nitrofenil)-benzensulfonamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale de la exemplul 145 folosind 4-nitroanilină, p.t. >220°C; RMN (DMSO-d₆) : δ 11,9 (s, 2H), 8,1 (m, 4H), 8,05 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 8H) ppm.

Exemplul 147. 2,2'-Ditiobis[N-(4-metoxifenil)-benzensulfonamidă

Acest compus s-a preparat conform procedurii generale de la exemplul 145 folosind 4-metoxianilină, p.t. 150-160°C (dec.); RMN (DMSO-d₆) : δ 10,4 (s, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,0 (m, 4H), 6,8 (m, 4H), 3,65 (s, 6H) ppm.

Exemplul 148. 2,2'-Ditiobis[5-clor]-benzensulfonamidă

La 5,1 g (22,9 mmol) de 2-mercapto-5-clorbenzensulfonamidă în 100 ml de acid acetic s-au adăugat 1,2 ml de brom și amestecul s-a agitat timp de 3 h. Solidele care s-au format s-au colectat prin filtrare, s-au spălat cu acid acetic rece și apoi eter. Produsul brut s-a recristalizat din acetona pentru a da 2,4 g din compusul titlu, p.t. 184-285°C.

Exemplul 149. [2-(2-Benzoil-fenildisulfanil)-fenil]-fenil-metanonă

La o soluție de 2-mercaptobenzofenonă (2,3 g, 7,4 mmol) în eter dietilic (10 ml) s-a adăugat în picătură azodicarboxilat dietilic (0,65 g, 3,7 mmol). Soluția s-a agitat 5 min la temperatura camerei, apoi s-a diluat cu benzen (40 ml) și s-a refluxat timp de 16 h. Soluția s-a răcit și concentrat în vid lăsând un lichid galben. Produsul brut s-a purificat folosind cromatografie silicagel (75% hexan/25% acetat de etil) pentru a da compusul titlu ca o spumă galbenă (0,8 g, 50%); RMN (CDCl₃): δ 7,9 (d, 2H), 7,8 (d, 4H), 7,6 (t, 2H), 7,5-7,3 (m, 8H), 7,2 (t, 2H) ppm.

Exemplul 150. [2-[2-(Hidroxiimino-fenil-metil)-fenildisulfanil]-fenil]-fenil-metanonă

S-a diluat [2-(2-benzoil-fenildisulfanil)-fenil]-fenil-metanonă (0,55 g, 1,2 mmol) cu etanol (5 ml) și piridină anhidră (5 ml). S-a adăugat clorhidrat de hidroxilamină (1 g, 14 mmol) și soluția s-a refluxat timp de 90 min. Soluția s-a răcit și s-a turnat în HCl apos rece (1N). S-a adăugat acetat de etil, straturile s-au separat și porțiunea organică s-a spălat cu saramură, s-a uscat (MgSO₄) și s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat la sec și reziduul s-a triturat cu 75% hexan/25% acetat de etil pentru

MD 1687 G2 2001.06.30

43

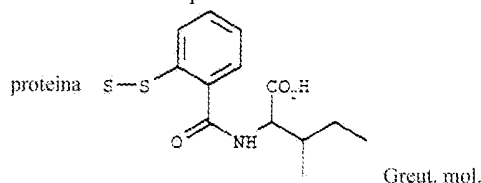
a da compusul titlu (0,19 g, 32%) ca un solid alb, p.t. 191-193°C; RMN (CDCl₃): δ 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 4H), 7,3-7,1 (m, 10H), 7,0 (d, 2H) ppm.

Compușii acestei invenții s-au dovedit a fi activi ca agenți antibacterieni și ca agenți antivirali. Astfel, compușii sunt utili ca medicamente și ca dezinfectanți industriali.

Compușii prezentei invenții provoacă extrudarea zincului din proteina nucleocapsidei (NCp7) HIV-1. Proteina NC este conservată strict la toate retrovirusurile (South T., Blake P. et al., *Biochemistry*, 1990; 29: 7786) și este esențială pentru infectivitatea virală (Aldovini A., Young R., *J. Virology*, 1990; 64: 1920; Gorelick R., Nigida S. et al., *J. Virology*, 1990; 64: 3207). În mod normal, zincul este menținut în proteinele NC prin 1 sau 2 prelungiri zinc. În cazul HIV-1, sunt prezente 2 prelungiri zinc (Summers M., South T., et al., *Biochemistry*, 1990; 29: 329) și sunt implicate în special cu situl PSI pe ARN viral care controlează plierea ARN-ului viral. Interferența acestei plieri produce formarea de virioni neinfecțioși (Dannull J., Surovoy A. et al., *EMBO*, 1994; 13: 1525). Anterior s-a dovedit că acei compuși care produc extrudarea zincului au activitate potențială anti-HIV în numeroase linii celulare și împotriva tuturor retrovirusurilor (Rice W., Schaeffer C. et al., *Nature*, 1993; 361: 473).

S-a dezvoltat o analiză bazată pe fluorescență pentru a urmări eliminarea zincului din NCp7 HIV-1 purificat. Fluoroforul, N-(6-metoxi-8-chinolil)-p-toluensulfonamidă (TSQ), are un semnal de fluorescență crescută la legarea ionului zinc în soluție. Proteina NCp7 care conține 2 prelungiri Zn și 2 ioni Zn este incubată cu medicament care provoacă extrudarea ionilor Zn. Apoi, Zn eliberat, este capturat de către TSQ și se urmărește creșterea fluorescenței față de martor. Analiza s-a realizat după cum urmează: s-au adăugat 10 μM compus la 2,8 μM NCp7 și 47 μM TSQ în 20 μl de tampon cu pH 7,4 la 26°C timp de 90 min. Fluorescența (excitație 355 nM, emisie 400 nM) s-a urmărit față de timp. Martorii au fost NCp7 în condiții de analiză fără medicament și apo NCp7 (fără Zn) cu medicament. Extrudarea la % a Zn s-a calculat pe baza fluorescenței actuale împărțită prin fluorescența tuturor Zn teoretice extrudate (5,6 μM) x 100.

De asemenea s-au realizat analize spectrale de masă prin ionizare cu electropulverizare. Folosind 40 μM NCp7 în tampon acetat de amoniu la pH 6, s-au adăugat 320 μM acid 2-[[2-[(1-carboxi-2-metilbutilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoi]-amino]-3-metilpentanoic (exemplul 5) în acetonitril. După 2 min, a apărut un maxim de masă la 6366 (18%) care corespunde la NCp7 (lipsă 2 Zn). Suplimentar, a apărut un maxim la 6698 (100%) care corespunde la NCp7 + 266 + Zn. Acest maxim reprezintă NCp7 cu un zinc extrudat și un compus de greutate moleculară 266 atașat covalent care corespunde exact la o jumătate din masa moleculară a exemplului 5, indicând extrudarea zincului și formarea unei legături covalente între cisteina prelungirii zinc și o jumătate a disulfurii exemplului 5. Noua disulfură corespunde formulei:



Sistemele de testare utilizate pentru stabilirea activității antivirale a compușilor artilio ai acestei invenții sunt bine cunoscute în domeniu și sunt folosite de obicei pentru asemenea scop. De exemplu, analiza utilizată pentru evaluarea activității compușilor împotriva virusului HIV este cea folosită de către U.S. National Cancer Institute așa cum s-a descris de către Weislow O.S. et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989; 81: 577-586, încorporat aici ca referință.

Procedura este desemnată să detecteze agenți care acționează la orice stadiu al ciclului reproductiv al virusului. Analiza de bază implică omorârea limfocitelor T4 de către HIV. Mici cantități de HIV se adaugă la celule și sunt necesare cel puțin 2 cicluri complete de reproducere a virusului pentru obținerea omorârii necesare a celulelor. Agenții care interacționează cu virioni, celule sau produse-genă virus interferând cu activități virale vor proteja celulele de citoliză. Sistemul este automatizat în câteva aspecte pentru a cuprinde numere mari de agenți candidat și este desemnat în general pentru detectarea activității anti-HIV. Cu toate acestea, compușii care degenerază sau care sunt metabolizați rapid în condițiile de cultură pot să nu prezinte activitate în această sortare.

Alt sistem de testare pentru evaluarea compușilor invenției este denumit analiza HIV H9. Analiza celulară HIV H9 măsoară concentrația de inhibitor necesară pentru suprimarea replicării

MD 1687 G2 2001.06.30

44

virusului HIV-1. În acest sistem, creșterea virală se întâlnește în numeroase reprize ale ciclului de viață. Orice suprimare a cineticelor replicării are ca urmare o descreștere geometrică în producerea de virus. Ca urmare, această analiză este un mijloc sensibil de măsurare a capacității unui compus de a inhiba replicarea virală HIV-1.

Linia de celule T H9 este infectată în serie cu virus HIV la un MOI de 0,01. După 2 h de absorbție, celulele sunt spălate, resuspendate în RPMI-1640/ser fetal de vițel 10% și însămânțate la 5×10^3 celule/godeu într-o placă cu 96 godeuri. Se prepară o placă duplicat de celule H9 neinfectate pentru analiza de citotoxicitate. Medicamentele sunt diluate serial 1/3,16 în DMSO, transferate la medii la o concentrație 8 x și apoi adăugate la culturi în triplicat. Concentrația DMSO finală este 0,002 (0,2%).

Producția virală este măsurată prin analiza RT și citotoxicitatea este măsurată prin analiză XTT la 7 zile post-infecție. Analiza RT se realizează ca o modificare a analizei Borroto-Esoda și Boone, *J. Virol.*, 1991; 65: 1952-1959 și se cuantifică folosind Molecular Dynamics Phosphoimager cu software Imagequant. Analiza XTT se realizează ca o modificare a analizei Roehm et al., *J. Immuno. Methods*, 1991; 142S 257-265 și se cuantifică folosind un cititor molecular de placă Devices Thermomax cu software Softmax.

Datele se transferă electronic la manipulator de tabele Microsoft Excell pentru analize. Valorile analizei RT echivalente la inhibarea producerii virusului 50% și 90% se calculează de la martorii netratați. Concentrațiile de inhibitor necesare pentru a produce aceste valori (IC_{50} și IC_{90}) sunt interpolate din datele punctelor care mărginesc aceste activități RT. Valorile analizei XTT echivalente la 50% citotoxicitate sunt calculate de la martorii netratați. Concentrațiile de inhibitor necesare pentru a produce această valoare sunt interpolate din datele punctelor care mărginesc aceste valori XTT.

Încă un alt sistem de testare folosit pentru determinarea activității antivirale este denumit testul celulei CEM.

Linfocite T4 (linie de celule CEM) sunt expuse la HIV la un raport virus față de celulă de aproximativ 0,05 și etalate alături de celule martor neinfectate în plăci de microtitrare cu 96 godeuri.

Agentul candidat este dizolvat în dimetil sulfoxid (în afară de unde este notat altfel), apoi diluat 1:200 în mediul de cultură celulară. Diluții suplimentare (jumătate- \log_{10}) sunt preparate înaintea adăugării unui volum egal de mediu care conține fie celule infectate, fie neinfectate.

Culturile sunt incubate la 37°C într-o atmosferă 5% dioxid de carbon timp de 6 sau 7 zile. Se adaugă sare de tetrazoliu, XTT, la toate godeurile și culturile sunt incubate pentru a permite dezvoltarea culorii formazan de către celulele viabile (*J. National Cancer Institute*, 1989; 81: 577-586). Godeuri individuale sunt analizate spectrofotometric pentru cuantificarea producerii de formazan și suplimentar, sunt vizionate microscopic pentru detectarea celulelor viabile și confirmarea activității de protecție.

Celulele infectate viral testate cu medicament sunt comparate cu celule neinfectate tratate cu medicament și cu alți martori corespunzători (celule infectate netratate și neinfectate netratate, godeuri care conțin medicament fără celule etc.) pe aceeași placă. Datele sunt revizuite în comparație cu alte teste făcute la același moment și se face o determinare privind activitatea.

Tablelul 1 de mai jos prezintă date pentru câțiva compuși ai invenției, evaluați în analiza extrudării zincului descrisă mai sus.

MD 1687 G2 2001.06.30

45

Tabelul 1

Extruderea zincului din prelungirile zinc ale proteinei nucleocapsidei
HIV-1 (NCp7)

Compusul exemplului	Extrudare zinc, % relativ la martor
EDTA ^a	10
Compus referință ^b	0
1	20
3	73
4	87
5	87
9	77
12	27
15	72
18	67
25	73
56	73
60	65
62	73
68	89
70	74
74	59
75	52
76	82
84	50
94	62
113	67
132	70
133	53
134	77
135	40
139	70
142	84
145	65
148	92
150	36

^a EDTA extrude 10% din zinc în 24 h. Toate datele extruderii pentru compușii invenției au fost obținute în 90 min.

^b Acest compus este 4,4'-ditiobis-4'-sulfamoilbenzanilidă. El s-a preparat ca în exemplul 1 folosind clorură de 4,4'-ditiobisbenzoil și 4-sulfamoilanilină.

Tabelul 2 de mai jos prezintă date pentru câțiva din compușii invenției evaluați în analizele H9 și celula CEM. Datele stabilesc compușii acestei invenții ca fiind eficienți împotriva virusului HIV când s-au evaluat în ambele sisteme de testare.

MD 1687 G2 2001.06.30

46

Tabelul 2

Compusul exemplului nr.	Activitate anti - HIV-1			
	Analiză celulă H9		Analiză celulă CEM	
	EC ₅₀ ^a (μM)	IC ₅₀ ^b (μM)	EC ₅₀ ^a (μM)	IC ₅₀ ^b (μM)
Compus referință ^c	>100	>100	>100	>100
1	0,7	36	2,9	>120
4	4,8	27		
5	1,4	62	10,5	105
6	2,5	28	5,2	>100
9	1,70	>100	5,2	>120
10	5,40	>100		
12			0,59	21
15	2	22		
16			2,5	66
19			2,4	>100
23			4,3	>100
48			18	>100
51			8,4	64
54			6,9	75
57			6,0	71
68			25	>100
73			5,0	70
74			6,3	67
75			5,3	59
76			6,2	>100
102			1,7	68
106			1,8	22
108			5,9	61
132			2,8	>100
133			6,7	69
134			6,9	>100
135			5,8	>100
137			8,6	65
138			6,3	66
139			6,9	>100
142			17	>100
148			12	30

^a Concentrația efectivă care protejează celule de efecte citopatice virale

^b Concentrația inhibitorie unde medicamentul singur inhibă creșterea celulei 4,4'-ditiobis-4'-(sulfamoilbenzanilidă)

Compușii invenției s-au evaluat de asemenea, împotriva altor diverse tulpini HIV și linii celulare utilizând metodologia de analiză descrisă mai sus. Compușii s-au evaluat suplimentar împotriva izolatelor clinice de tulpini HIV. Tabelul 3 prezintă rezultatele unor asemenea testări și de asemenea prezintă activitatea pentru agenții anti - HIV cunoscuți ddI (dideoxiinozină) și AZT. Datele stabilesc compușii acestei invenții ca fiind agenți antivirali potențiali și având activitate foarte bună împotriva a numeroase tulpini HIV, inclusiv unele care sunt rezistente la tratamente cunoscute cum ar fi AZT.

MD 1687 G2 2001.06.30

47

Tabelul 3

Activitate față de alte tulpini HIV și linii celulare						
Linie celulară	Virus	EC ₅₀ (μM)			ddI	AZT (nM)
		Exemplul 1	Exemplul 4	Exemplul 9		
CEM	HIV-1 _{RF}	2,3	1,5	0,4	--	0,6
CEM	HIV-1 _{IIIb}	2,8 (4,6)	5,2	0,4	--	4,5
MT-2	HIV-1 _{IIIb}	2,6	--	9,4	6,0	--
MT-2	HIV-1 _{A17}	0,6	--	--	4,6	--
MT-4	HIV-1 _{6R}	1,9	1,9	--	--	>1000
MT-4	HIV-1 _{A17}	0,6	8,9	2,4	--	114
CEM	HIV-1 _{N119}	2,2	4,6	2,3	--	44,4
CEM	HIV-2 _{ROD}	2,6	3,0	1,0	--	1,41
CEM	SIV	14,6	3,4	2,1	--	245
AA5	HIV-1 _{IIIb}	0,9	--	3,5	--	--
<u>Izolate clinice</u>						
PBL	HIV-1 _{VIHU}	3,6	--	5,2	--	--
PBL	HIV-1 _{WEIO}	3,5	5,2	7,5	--	3,0
PBL	HIV-1 _{BAKI}	0,3 (0,25)	--	1,8	--	--
PBL	HIV-1 _{WOME}	4,0	--	5,7	--	--

Compușii invenției au utilitate împotriva unei game largi de infecții retrovirale și ca urmare au o aplicare largă. Exemple de virusuri posibile care pot fi corespunzătoare pentru tratament folosind prezenta invenție includ retrovirusuri tip C și tip D, HTLV-1, HTLV-2, FLV, SIV, MLV, BLV, BIV, virusuri ale infecției cabaline, virusuri ale anemiei, virusurile sarcomului aviari și altele asemenea.

Compușii sunt utili suplimentar ca antibiotice cu spectru larg. Tabelul 4 de mai jos prezintă activitate antibacteriană tipică pentru compușii acestei invenții. S-au determinat concentrațiile minime de inhibare utilizând tehnici de microtitrare descrise de Heifetz et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1974, Vol. 6, 124. Datele stabilesc compușii ca având activitate împotriva unui spectru larg de bacterii atât Gram+, cât și Gram-. Pentru conformitate, compușii se pot utiliza pentru tratarea și prevenirea bolilor bacteriene la animale și oameni. De asemenea, ei pot fi utilizați ca dezinfectanți industriali, de exemplu, pentru a reduce creșterea bacteriană în incinte cu dușuri și zone publice.

Tabelul 4

Activitate antibacteriană					
Compusul exemplului nr.	Gram (-)			Gram (+)	
	<i>E. Coli</i> MC4100	<i>E. Coli</i> B90	<i>B. subtil</i> RBI	<i>Stafiloc. aureus</i> RBI	<i>Strept. pyogene</i> c-203
4	128	32	128	256	64
6	64	32	128	128	64

Intr-o realizare suplimentară a acestei invenții, compușii se pot formula în compoziții adecvate pentru aplicare la suprafețe ca lemn, metal, ceramică și altele, și pentru administrare la animale, inclusiv oameni, pentru tratarea și prevenirea bolilor cauzate de bacterii și virusuri. Compușii se pot formula pentru administrare pe orice cale, de exemplu orală, parenterală, topică și rectală.

Pentru administrare orală, de exemplu, un compus al invenției, poate fi amestecat cu un diluant inert sau cu un purtător comestibil asimilabil, sau el poate fi închis într-o capsulă din cochilii de gelatină moale sau rigidă, sau se poate comprima în tablete, sau el poate fi încorporat direct în alimentele hranei. Pentru administrarea terapeutică orală, compusul activ poate fi încorporat cu excipienți și folosit sub formă de tablete ingerabile, tablete bucale, pastile, capsule, elixire, siropuri, cașete și altele. Astfel de compoziții și preparate vor conține cel puțin 1% în greutate compus activ. Procentul din compoziții și preparate poate fi, desigur, variat și poate fi convenabil între cca 5 și 80% din greutatea unității. Cantitatea compusului activ în astfel de compoziții utile terapeutic este astfel încât să se obțină un dozaj eficient terapeutic. Compoziții sau preparate preferate conform invenției sunt astfel încât o formă de unitate dozată orală conține între cca 5 și 1000 mg compus activ și ideal cca 25 la 750 mg.

MD 1687 G2 2001.06.30

48

Tabletele, pastilele, pilulele, capsulele și altele asemenea pot să conțină de asemenea excipienți farmaceutici comuni ca agenți de legare, îndulcitori și altele. Agenți de legare tipici includ gumă tragantă, acacia, amidon de porumb și gelatină, precum și excipienți ca fosfat dicalcic. Agenți tipici pentru dezintegrare includ amidon de porumb, amidon de cartof, acid alginic și alții. Un lubrifiant folosit de obicei este stearatul de magneziu. Agenți de îndulcire uzuali sunt sucroză, lactoză sau zaharină, iar ca agenți pentru aromatizare se pot folosi mentă, ulei de perișor sau aromă de vișine. Când forma de unitate dozată este o capsulă, ea poate să conțină, în plus față de materialele de tipul de mai sus, un purtător lichid. Pot fi prezente diverse alte materiale ca acoperiri sau pentru a modifica în alt mod forma fizică a unității dozate. De exemplu, tabletele, pilulele sau capsulele pot fi acoperite cu șelac, zahăr sau cu ambele. Un sirop sau elixir poate conține compusul activ, sucroză ca agent de îndulcire, metil și propilparabeni pentru conservare, un colorant și aromatizanți precum aromă de vișine sau portocale. Desigur, orice material folosit în prepararea oricărei forme de unitate dozată va fi farmaceutic pur și substanțial netoxic în cantitățile folosite.

Compușii aritlio ai invenției se pot formula de asemenea pentru administrare topică, de exemplu ca pansamente, alifii, creme, unguente și altele. De asemenea se pot folosi agenți utilizați în mod obișnuit pentru amplificarea traversării transdermale. Compușii se pot formula de asemenea cu ceruri și altele pentru administrare convenabilă rectal.

Compusul activ poate fi administrat de asemenea parenteral sau intraperitoneal. De asemenea pot fi preparate dispersii în glicerol, polietilenglicoli lichizi și amestecuri ale acestora și în uleiuri. În condiții obișnuite de păstrare și folosire, aceste preparate pot conține un conservant pentru a împiedica creșterea microorganismelor.

Formele farmaceutice corespunzătoare pentru folosire injectabilă includ soluții sterile apoase sau dispersii și pudre sterile pentru preparare extemporanee a soluțiilor sau dispersiilor injectabile. În toate cazurile, forma trebuie să fie sterilă și trebuie să fie fluidă astfel încât să poată fi manevrată cu ușurință prin seringi. Ea trebuie să fie stabilă în condițiile de fabricare și depozitare și trebuie să fie conservată împotriva acțiunii de contaminare a microorganismelor ca bacterii și fungi. Purtătorul poate fi un solvent sau mediu de dispersie care conține de exemplu, apă, etanol, un poliol (de exemplu, glicerol, propilenglicol și polietilenglicol lichid și altele), amestecuri adecvate ale acestora și uleiuri vegetale. Fluiditatea corespunzătoare poate fi menținută de exemplu, prin folosirea unei acoperiri ca lecitină; prin menținerea mărimii necesare a particulelor în cazul dispersiei și prin folosirea de agenți tensioactivi. Împiedicarea acțiunii microorganismelor poate fi făcută prin diferiți agenți antibacterieni și antifungici, de exemplu, parabeni, clorbutanol, fenol, acid sorbic, timerosal și altele. În numeroase cazuri, va fi de preferat să se includă agenți pentru asigurarea izotoniei, de exemplu, zaharuri sau clorură de sodiu. Absorbția prelungită a compozițiilor injectabil se poate asigura prin folosirea în compoziții a agenților care întârzie absorbția, de exemplu, monostearat de aluminiu și gelatină.

Soluțiile sterile injectabile sunt preparate prin încorporarea compusului activ în cantitatea cerută în solventul corespunzător cu diverse alte ingrediente enumerate mai sus, după cum este nevoie, urmat de sterilizare prin filtrare. În general, dispersiile sunt preparate prin încorporarea diverselor ingrediente active sterile într-un vehicul care conține mediul de dispersie de bază și alte ingrediente necesare dintre cele enumerate mai sus. În cazul pudrelor sterile pentru prepararea soluțiilor injectabile sterile, metodele de preparare sunt tehnica de atomizare și liofilizare care dau o pudră de ingredient activ, plus orice ingredient suplimentar dorit din soluția filtrată steril anterior a acestuia.

Așa cum s-a folosit aici, "purtător acceptabil farmaceutic" include pe oricare dintre toți solvenții, mediile de dispersie, acoperiri, agenți antibacterieni și antifungici, agenți pentru izotonie și pentru întârzierea absorbției și alții. Utilizarea de astfel de medii și agenți pentru substanțe active farmaceutic este bine cunoscută în domeniu. Se au în vedere orice medii sau agenți convenționali în măsura în care ei nu sunt incompatibili cu ingredientul activ. De asemenea, în compoziții se pot încorpora ingrediente active suplimentare. Sunt preferate în mod special compoziții care cuprind un compus al invenției împreună cu unul sau mai mulți agenți antivirali suplimentari, cum ar fi AZT (azidotimidină), ddl (dideoxiinozină), ribavirină, vidarabină, aciclovir, gaveclovir și alții.

Este avantajos în special, să se formuleze compoziții parenterale sub formă de unități dozate pentru ușurința administrării și uniformitatea dozajului. Formă de unitate dozată așa cum s-a folosit aici se referă la unități fizice concrete corespunzătoare ca doze unitare pentru subiecte manifiere de tratat; fiecare unitate conține o cantitate predeterminată de material activ calculată să producă efectul terapeutic dorit în asociere cu purtătorul farmaceutic necesar. Descrierea formelor de unitate dozată noi ale invenției este impusă prin dependența directă de (a) caracteristicile unice ale

MD 1687 G2 2001.06.30

49

materialului activ și de efectul terapeutic particular de obținut, și (b) limitările inerente în domeniul formulării unui astfel de material pentru tratamentul bolii la subiecte vii care au o condiție de boală în care sănătatea corpului este afectată în modul cum s-a descris aici în detaliu.

Ingredientul activ principal se formulează pentru administrare convenabilă și eficientă în cantități eficiente cu un purtător adecvat acceptabil farmaceutic sub formă de unitate dozată așa cum s-a descris mai înainte. O formă de unitate dozată poate fi, de exemplu, în domeniul de la cca 5 la cca 1000 mg, fiind preferat de la cca 25 la cca 750 mg. Exprimat în proporții, compusul activ este prezent în general de la cca 10 la cca 750 mg/ml purtător. În cazul compozițiilor care conțin ingrediente active suplimentare, dozajele sunt determinate prin referire la doza uzuală și modul de administrare a numitelor ingrediente. De obicei dozajele unitare se vor administra o dată până la patru ori pe zi, sau așa cum este nevoie pentru eficiența tratamentului stării de boală.

Următoarele exemple ilustrează suplimentar formulările acestei invenții.

Exemplul 151

Capsule moi din gelatină s-au preparat folosind următoarele ingrediente:

	<u>Cantitate (mg/capsulă)</u>
Compusul de la exemplul 1	250,0
Hidroxianisol butilat B.P.	0,05
Ulei de cocos fracționat B.P.	70,0
	<hr/>
	320,05

Ingredientele de mai sus s-au amestecat și s-au umplut într-o capsulă de gelatină moale, ale cărei componente au fost gelatină sau glicerină. Capsulele se administrează la o rată de la 1 la 4 pe zi.

Exemplul 152

Tablete s-au preparat folosind următoarele componente:

Compusul de la exemplul 5	500 mg
Celuloză microcristalină	200 mg
Amidon carboximetil sodic	20 mg
Stearat de magneziu	4 mg
Hidroxianisol butilat B.P.	0,002 mg

Ingredientele s-au amestecat până la uniformizare și s-au comprimat într-o tabletă pentru administrare orală. Pentru tratamentul infecțiilor bacteriene și virale se administrează zilnic 1 la 4 tablete.

Exemplul 153

Un aerosol se prepară după cum urmează:

Compusul de la exemplul 4	100 mg
Propilenglicol	20 mg
Diclorotetrafluorometan (Agent de propagare 14)	600 mg
Diclorodifluorometan (Agent de propagare 12)	500 mg

Componentele sunt amestecate la -20°C și plasate într-un recipient închis echipat cu un dispozitiv de dozare.

Exemplul 154

O soluție se prepară după cum urmează:

Compusul de la exemplul 6	5 mg
Apă	1 L
HCl 1N	20 ml

Ingredientele sunt amestecate pentru a forma o soluție care se poate utiliza pentru spălarea camerelor de baie în scopul prevenirii și eliminării creșterii bacteriene.

O realizare suplimentară a acestei invenții este o metodă de tratare, prevenire și combatere a infecțiilor bacteriene și virale. Metoda cuprinde administrarea unei cantități eficiente antibacterian sau eficiente antiviral dintr-un compus al acestei invenții la un subiect sau suprafață care are nevoie de un astfel de tratament. De exemplu, compușii cu formula I pot fi aplicați la camere de baie și locuri publice în scopul de a preveni, controla și combate creșterea bacteriană și virală. Compușii pot fi administrați la animale, în special oameni, pentru tratarea și prevenirea infecțiilor bacteriene și virale. Așa cum s-a remarcat mai sus, o cantitate eficientă de compus activ este în general cca 5 până la cca 1000 mg pe unitate dozată, și ideal cca 25 până la cca 750 mg.

Ingredientele active ale compozițiilor terapeutice și compușii prezentei invenții prezintă activitatea antiretrovirală foarte bună când se administrează în cantități în domeniul de la cca 1,0 la

MD 1687 G2 2001.06.30

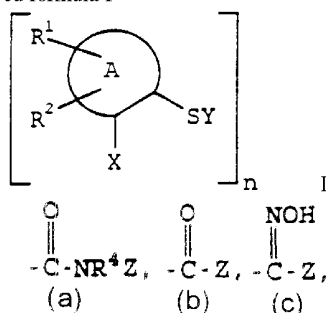
50

cca 100 mg/kg greutate corporală pe zi. Un regim de dozare preferat pentru rezultate optime va fi de la cca 2,0 la cca 50 mg/kg de greutate corporală pe zi, și astfel de unități dozate sunt folosite astfel încât se administrează de la cca 0,2 la cca 3,0 g de compus activ pentru un subiect de cca 70 kg greutate corporală într-o perioadă de 24 h. Acest regim de dozaj se poate ajusta pentru a asigura răspunsul terapeutic optim și este administrat de preferință o dată până la patru ori pe zi în doze de la cca 250 la cca 750 mg per administrare. De exemplu, se pot administra zilnic cateva doze divizate sau doza poate fi redusă proporțional în funcție de exigențele situației terapeutice. Un avantaj decis în practică este că se poate alege modul convenabil pentru administrarea compusului activ, cum ar fi oral, intravenos, intramuscular sau subcutanat.

Compușii activi se pot formula ca soluții și suspensii apoase pentru spălarea suprafețelor ca lemn, oțel, ceramică și altele în scopul eliminării și combaterii creșterii bacteriilor și virusurilor.

Compușii se pot utiliza în combinație cu alți agenți activi. De exemplu, o metodă preferată pentru tratarea infecțiilor retrovirale cuprinde administrarea unui compus al invenției împreună cu unul sau mai mulți agenți antivirali. Agenții activi pot fi formulați împreună într-o singură unitate dozată sau pot fi administrați separat. Alți agenți antivirali folosiți de obicei includ aciclovir, AZT (azidotimidină), zidovudină, ribavirină, vidarabină, ganciclovir, dideoxiinozină (ddI) și alții.

(57) Revendicări: 1. Compus cu formula I



in care:

n este 1 sau 2;

X - este sau $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{Z}$;

Y este hidrogen sau SZ când n este 1 și este o legătură simplă când n este 2;

Z este hidrogen, halo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{COC}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalchil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_{m-}$, fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_{m-}$, sau Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_{m-}$;

A este un inel monociclic care are 5 sau 6 atomi sau un inel biciclic care are de la 9 la 12 atomi, atomii inelului fiind aleși de la carbon și, opțional, până la 3 heteroatomi selectați dintre O, S și N;

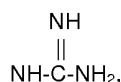
R_1 și R_2 sunt independent hidrogen, halo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalchil, hidroxi, nitro, ciano, fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_{m-}$, Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_{m-}$, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , CONR^3R^4 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$, COR^3 , sau împreună sunt oxo (O=) sau metilen dioxo ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$);

m este 0, 1 sau 2;

R^3 și R^4 sunt independent hidrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalchil, fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_{m-}$, Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_{m-}$;

R^5 și R^6 sunt independent hidrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, hidroxi, COOH , amino, CONR^3R^6 sau ciano;

în care grupările anterioare alchil, cicloalchil, fenil și Het pot fi substituite opțional cu 1...3 grupări selectate dintre halo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alchil, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, trifluorometil, hidroxi, nitro, ciano, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 ,

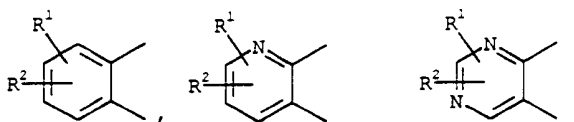


CONR^3R^4 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$, $\text{PO}_4(\text{R}^3)_3$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$, și COR^3 , unde m, R^3 și R^4 sunt așa cum s-au definit mai sus; săruri și solvenți ai acestora acceptabili farmaceutic.

2. Compus conform revendicării 1, în care A este selectat dintre

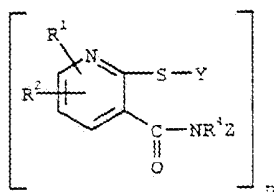
MD 1687 G2 2001.06.30

51



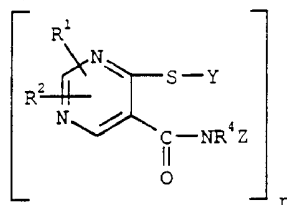
3. Compus conform revendicării 1, în care X este $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{NR}^4\text{Z} \end{matrix}$

4. Compus conform revendicării 3, care are formula



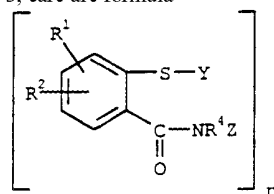
5. Compus conform revendicării 4, în care Y este o legătură simplă și n este 2.

6. Compus conform revendicării 3, care are formula



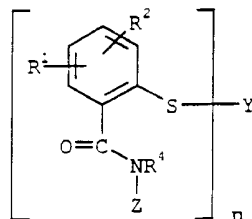
7. Compus conform revendicării 6, în care Y este o legătură simplă și n este 2.

8. Compus conform revendicării 3, care are formula



9. Compus conform revendicării 8, în care n este 1 și Y este -SZ.

10. Compus cu formula Ia



în care:

n este 1 sau 2;

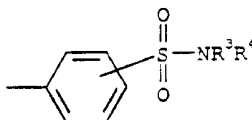
Y este hidrogen când n este 1, și este o legătură simplă când n este 2;

R¹ și R² sunt independent hidrogen, halo, (C₁-C₆)alchil, hidroxi, (C₁-C₆)alcoxi, carboxi, (C₁-C₆)alcoxicarbonil, nitro sau NR³R⁴, unde R³ și R⁴ sunt independent hidrogen sau (C₁-C₆)alchil;

MD 1687 G2 2001.06.30

52

Z este hidrogen, (C₁-C₆)alchil, (C₃-C₆)cicloalchil, unde grupările alchil și cicloalchil menționate pot avea 1 sau 2 substituenți selectați dintre hidroxi, halo, nitro, NR³R⁴, și carboxi; și Z este



unde R³ și R⁴ sunt așa cum s-au definit mai sus; săruri și solvenți ai acestora acceptabili farmaceutic.

11. Compus conform revendicării 10, în care R² este hidrogen.
12. Compus conform revendicării 10, în care n este 1 și Y este hidrogen.
13. Compus conform revendicării 12, în care R¹ este NR³R⁴.
14. Compus conform revendicării 13, este 5-acetilamino-2-mercaptobenzamidă.
15. Compus conform revendicării 10, în care n este 2 și Y este o legătură simplă.
16. Compus conform revendicării 15, în care Z este (C₁-C₆)alchil sau (C₁-C₆)alchil substituit cu cel puțin o grupare CO₂R³.

17. Compus conform revendicării 16, care este selectat dintre acid 2-[[2-[2-(1-carboxi-2-metilbutilcarbamoil)-fenil-disulfani]-benzoi]amino]-3-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-6-fluor-fenildisulfani]-3-fluor-benzoilamino]-3-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-fluor-fenildisulfani]-4-fluor-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-4-fluor-fenildisulfani]-5-fluor-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metoxi-fenildisulfani]-3-metoxibenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metoxi-fenildisulfani]-4-metoxibenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-4-metoxi-fenildisulfani]-5-metoxibenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-6-metil-fenildisulfani]-3-metilbenzoil-amino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-5-metil-fenildisulfani]-4-metilbenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-3-metil-fenildisulfani]-6-metilbenzoilamino]-4-metil-pentanoic,

ester di-terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-{2-[2-(1,2-bis-terț-butoxicarbonil-etilcarbamoil)-fenildisulfani]-benzoilamino}-succinic,

ester di-terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-bis-terț-butoxicarbonil-propilcarbamoil)-fenildisulfani]-benzoilamino}-pentandioic,

ester di-terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-bis-terț-butoxicarbonil-butilcarbamoil)-fenildisulfani]-benzoilamino}-hexandioic,

ester terț-butilic al acidului [R-(R*,R*)]-(2-{2-[(terț-butoxicarbonil-fenil-metil)-carbamoil]-fenildisulfani}-benzoilamino)-fenil-acetic,

ester N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis L-serină bis[O-(1,1-dimetiletil)]bis(1,1'-dimetiletil),

ester terț-butilic al acidului L,L-2-[(2-{2-[(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butil)-metil-carbamoil]-fenildisulfani}-benzoil)-metil-amino]-4-metil-pentanoic,

ester bis (1,1-dimetiletil) al acidului 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilamino)]-bis butanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-{5-acetilamino-2-[4-acetilamino-2-(1-terț-butoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfani]-benzoilamino}-4-metil-pentanoic,

ester terț-butilic al acidului [S-(R*,R*)]-2-{5-etilamino-2-[4-etilamino-2-(1-terț-butoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfani]-benzoilamino}-3-metil-pentanoic,

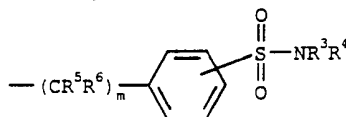
acid L,L-2-{2-[2-(1-carboxi-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-fenildisulfani]-benzoilamino}-3,3-dimetil-butiric,

acid 2-[2-(2-{2-[1-(1-carboxi-etilcarbamoil)-3-metil-butilcarbamoil]-fenildisulfani]-benzoilamino)-4-metilpentanoilamino]-propionic,

MD 1687 G2 2001.06.30

53

- acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-2-metil-butilcarbamoil)-6-fluor-fenildisulfanil]-3-fluor-benzoilamino]-3-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-fluor-fenildisulfanil]-4-fluor-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-4-fluor-fenildisulfanil]-5-fluor-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-{[(2-carbamoil)-6-metoxi-fenildisulfanil]-3-metoxi-benzoilamino}-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-metoxi-fenildisulfanil]-4-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-4-metoxi-fenildisulfanil]-5-metoxi-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-6-metil-fenildisulfanil]-3-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-5-metil-fenildisulfanil]-4-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid L,L-2-[2-[2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-3-metil-fenildisulfanil]-6-metil-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 acid L,L-2-[(2-[2-(1-carboxi-3-metil-butil)-metil-carbamoil]-fenildisulfanil)-benzoil]metil-amino-4-metil-pentanoic,
 acid [S-(R*,R*)]-2-[5-acetilamino-2-[4-acetilamino-2-(1-carboxi-3-metil-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-4-metil-pentanoic,
 N,N'-[ditiobis[[5-(etilamino)-2,1-fenilen]carbonil]]bis L-izo-leucină,
 acid L,L-2-[2-[2-(1,2-dicarboxi-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-succinic,
 acid L,L-2-[2-[2-(1,3-dicarboxi-propilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-pentandioic,
 acid [S-(R*,R*)]2-[2-[2-(1,4-dicarboxi-butilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-hexandioic,
 acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis butanoic,
 acid [R-(R*,R*)]-2-[2-[(carboxi-fenil-metil)-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoilaminofenil-actic,
 acid [S-(R*,R*)]-3-terț-butoxi-2-[2-[2-(2-terț-butoxi-1-carboxi-etilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino]-propionic,
 acid 3,3'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)] bis propionic, și
 ester N,N'-bis[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis[6-[[[(1,1-dimetiletoksi)-carbonil]amino]-L-norleucină]bis(1,1-dimetiletolic)].
18. Compus conform revendicării 15, în care Z este hidrogen.
 19. Compus conform revendicării 18, care este selectat dintre
 2,2'-ditiobis-5-nitrobenzamidă,
 2,2'-ditiobis[5-metoxibenzamidă],
 2,2'-ditiobis[3-metoxibenzamidă],
 2,2'-ditiobis[3-metilbenzamidă],
 2,2'-ditiobis[5-[(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[5-[(trifluoracetil)amino]-benzamidă], și
 2,2'-ditiobis[5-(benzoilamino)-benzamidă].
 20. Compus conform revendicării 18, care este 2,2'-ditiobis-5-aminobenzamidă.
 21. Compus conform revendicării 18, care este 2,2'-ditiobis(5-acetilamino)benzamidă.
 22. Compus conform revendicării 15, unde Z este

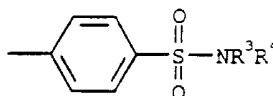


23. Compus conform revendicării 22, în care R³ este hidrogen.
 24. Compus conform revendicării 23, în care R⁴ este hidrogen.
 25. Compus conform revendicării 24, care este ales dintre
 2,2'-ditiobis[3'-sulfamoilbenzanilidă],
 2,2'-ditiobis[N-[[4-(aminosulfonil) fenil] metil]-benzamidă],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-4-fluorbenzamidă],

MD 1687 G2 2001.06.30

54

- 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-5-fluorbenzamidă],
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-3-metoxibenzamidă],
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-4-metoxibenzamidă],
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-5-metoxibenzamidă],
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-3-metilbenzamidă],
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-4-metilbenzamidă],
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-5-metilbenzamidă],
2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil) fenil]-6-metilbenzamidă] și
2,2'-ditiobis[N-[2-(aminosulfonil) fenil]-benzamidă].
26. Compus conform revendicării 23, în care R⁴ este altul decât hidrogen, selectat dintre
2,2'-ditiobis-N-[4-[(1-metiletil) amino]sulfonil]-fenil]benzamidă,
2,2'-ditiobis-N-[4'-[[ciclopropilamino]sulfonil]-fenil]benzamidă,
acid L,L-2-[4-(2-[4-(1-carboxi-etilsulfamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino)-benzensulfonilamino]-propionic,
ester N,N-[ditiobis[2,1-fenilencarbonilimino]-4,1-fenilen-sulfonil]bis L-alanină bis 1,1-dimetiletalic,
2,2'-ditiobis-[N-[4'-[(metoxiamino)sulfonil]fenil]-benzamidă] și
2,2'-ditiobis-[N-[4-[(2-pirimidinilamino)sulfonil]fenil]-benzamidă].
27. Compus conform revendicării 23, care este 2,2'-ditiobis-N-[4-[(acetilamino)sulfonil]fenil]-benzamidă.
28. Compus conform revendicării 12, în care Z este



29. Compus conform revendicării 28, care este selectat dintre 2-tio-N-(4-sulfamoil-fenil)benzamidă și 2-tio-5-clor-benzensulfonamidă.
30. Compus conform revendicării 8, în care Z este fenil-(CR⁵R⁶)_m, unde inelul fenil poate fi nesubstituit sau substituit.
31. Compus conform revendicării 30, în care m este 0.
32. Compus conform revendicării 31, în care Y este o legătură simplă și m este 2.
33. Compus conform revendicării 32, care este selectat dintre
2,2'-ditiobis [N-[4-(1,1-dimetiletil) fenil] benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(3-metilfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[4-nitro-3-(trifluormetil) fenil]-benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(3-bromfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[3,5-bis(trifluormetil) fenil] benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[4-clor-3-(trifluormetil) fenil]-benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(3,4-diclorfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(2,4-diclorfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[3-(trifluormetil) fenil] benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(2-metoxifenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[4-(trifluormetil) fenil] benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(4-cianofenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[4-(metilsulfonil) fenil] benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(4-iodfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(2-metilfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(2-etilfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(2-clorfenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(3-nitrofenil) benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[2-(1-metiletil) fenil] benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-(3-iodfenil) benzamidă],
acid 4,4'-[ditiobis (2,1-fenilencarbonilimino)]-bisbenzoic,
acid 2,2'-[ditiobis (2,1-fenilencarbonilimino)]-bisbenzoic,
acid (4-{2-[2-(4-carboximetil-fenilcarbamoil)-fenildisulfanil]-benzoilamino}-fenil)acetic,
diclorhidrat de 2,2'-ditiobis [N-(4-aminofenil)benzamidă],
2,2'-ditiobis [N-[4-(aminocarbonil)fenil]benzamidă] și
acid 4,4'-ditiobis(2-fenilencarboniliminometilen)bis-benzoic.

MD 1687 G2 2001.06.30

55

34. Compus conform revendicării 8, în care Z este $\text{Het}-(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$.

35. Compus conform revendicării 34, selectat dintre ester dimetic al acidului 3,3'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonilimino)]bis-2-tiofencarboxilic,

2,2'-ditiobis[N-(5-brom-2-pirimidinil)benzamidă],

2,2'-ditiobis[N-(6-clor-4-pirimidinil)benzamidă],

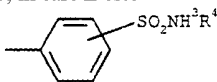
2,2'-ditiobis[N-(4-pirimidinil) benzamidă],

2,2'-ditiobis[N-(2-tienilmetil)] benzamidă și

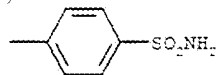
2,2'-ditiobis[N-[2-(4-morfolinil) etil]] benzamidă.

36. Compus conform revendicării 5, în care Z este fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$ și fenil este nesubstituit sau substituit.

37. Compus conform revendicării 36, în care Z este



38. Compus conform revendicării 37, în care Z este



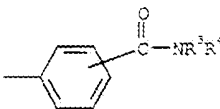
39. Compus conform revendicării 38, care este 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonil)fenil]-3-piridin-carboxamidă].

40. Compus conform revendicării 2, în care X este

O

||

-C-NR³R⁴ și Z este



41. Compus conform revendicării 40, care este selectat dintre

ester N,N-[ditiobis[2,1-fenilencarbonilimino]-4,1-fenilencarbonilimino] bis L-alanină bis 1,1-dimetiletilic și

acid [S-(R*,R*)]-2-[4-(2-[4-(1-carboxi-etilcarbamoil)-fenilcarbamoil]-fenildisulfanil)-benzoi-lamino]-benzoi-lamino]-propionic.

42. Compus conform revendicării 2, în care X este O

||

-C-CNR⁴Z

și Z este fenil- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m$.

43. Compus conform revendicării 42, care este [R-(R*,R*)] 2,2'-ditiobis[N-(2-hidroxi-1-feniletil)]-benzamidă.

44. Compus conform revendicării 2, în care X este

O

||

-C-

și Z este (C₁-C₆) alchil sau (C₁-C₆) alchil substituit cu hidroxi sau NR³R⁴.

45. Compus conform revendicării 44, care este selectat dintre [S-(R*,R*)] 2,2'-ditiobis[N-[1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-benzamidă] și 2,2'-ditiobis[N-2-(dimetilamino)-etilbenzamidă].

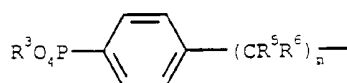
46. Compus conform revendicării 2, în care X este

O

||

-C-NR⁴Z

și Z este



47. Compus conform revendicării 46, care este ester dietilic al acidului [4-(2-[2-[4-(dietoxi-fosforilmetil)-fenil-carbamoil]-fenildisulfanil]-benzoi-lamino)-benzil]-fosfonic.

48. Compus conform revendicării 2, în care X este

O

MD 1687 G2 2001.06.30

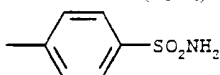
56



și Z este -CO-(C₁-C₆)alchil.

49. Compus conform revendicării 48, care este 2,2'-ditiobis(N-acetil-N-metil)-benzamidă.

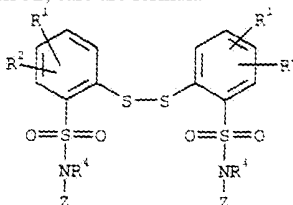
50. Compus conform revendicării 3, în care R⁴ este (C₁-C₆)alchil și Z este



51. Compus conform revendicării 50, care este 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyl)fenil]-metil]benzamidă.

52. Compus conform revendicării 1, în care X este SO₂NR⁴Z.

53. Compus conform revendicării 52, care are formula



54. Compus conform revendicării 53, care este ales dintre

2,2'-ditiobis[N-(4-aminosulfonyl)fenil]-benzensulfonamidă,

2,2'-ditiobis[N-(4-nitrofenil)]-benzensulfonamidă,

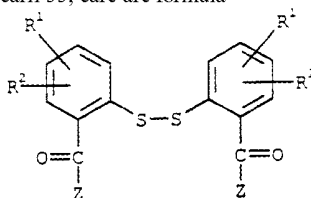
2,2'-ditiobis[N-(4-metoxifenil)]-benzensulfonamidă și

2,2'-ditiobis[5-clor]-benzensulfonamidă.

55. Compus conform revendicării 1, în care X este



56. Compus conform revendicării 55, care are formula

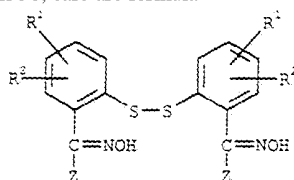


57. Compus conform revendicării 56, care este [2-(2-benzoil-fenildisulfanil)-fenil]-fenil-metanonă.

58. Compus conform revendicării 1, în care X este



59. Compus conform revendicării 58, care are formula



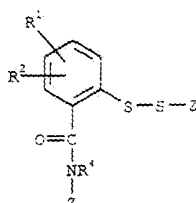
60. Compus conform revendicării 59, care este {2-[2-(hidroxiiminofenil-metil)-fenildisulfanil]-fenil}-fenil-metanonă.

61. Compus conform revendicării 1, în care n este 1 și Y este -SZ.

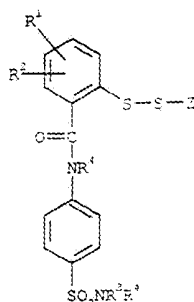
62. Compus conform revendicării 61, care are formula

MD 1687 G2 2001.06.30

57



63. Compus conform revendicării 62, care are formula



64. Compus conform revendicării 63, care este selectat dintre acid 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil) fenildisulfani]-propionic, ester metilic al acidului 2-acetilamino-3-[2-(4-sulfamoilfenil-carbamoil)fenildisulfani] propionic,

acid 2-acetilamino-3-[2-(4-sulfamoilfenil-carbamoil)-fenildisulfani]propionic,

acid {2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil) fenildisulfani]-propionilamino}-acetic,

acid 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil) fenildisulfani]-benzoic,

ester metilic al acidului 2-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil) fenildisulfani] benzoic,

acid 2-amino-3-metil-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenildisulfani] butiric,

ester metilic al acidului 2-amino-3-metil-3-[2-(4-sulfamoilfenilcarbamoil)-fenildisulfani] butiric,

2-(2,3-dihidroxipropildisulfani)-N-(4-sulfamoilfenil) benzamidă,

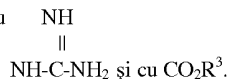
2-[2-(acetilmetilamino)-1-fenilpropildisulfani]-N-(4-sulfamoilfenil) benzamidă,

acid 2-[2-(2-acetilamino-2-carboxietildisulfani) benzoilamino]-3-metil-pentanoic.

65. Compus conform revendicării 1, în care X este



și Z este (C₁-C₆) alchil substituit cu

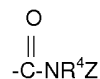


66. Compus conform revendicării 65, care este ales dintre

ester N,N'-ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis-L-arginină- bis (1,1-dimetilet) și

N,N'-ditiobis(2,1-fenilencarbonil)bis-L-arginină.

67. Compus conform revendicării 1, în care X este



și Z este (C₃-C₆)cicloalchil-(CR⁵R⁶)_m-, în care cicloalchilul poate fi substituit sau nesubstituit.

68. Compus conform revendicării 67, care este selectat dintre

2,2'-ditiobis(N-ciclopropilbenzamidă) și

acid 4,4'-ditiobis(2,1-fenilencarboniliminometilen)bis-transciclohexan carboxilic.

69. Compus conform revendicării 1, în care X este

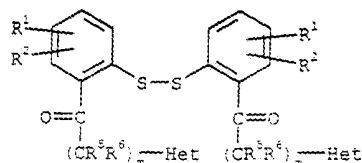


MD 1687 G2 2001.06.30

58

și în care Het poate fi substituit sau nesubstituit.

70. Compus conform revendicării 69, care are formula



71. Compus conform revendicării 70, care reprezintă
 {2-[2-(morfolin-4-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil} morfolin-4-il-metanonă,
 {2-[2-(tiomorfolin-4-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-tiomorfolin-4-il-metanonă,
 acid 4,4'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-, bis(1,1-dimetiletil)ester-1-piperazin carboxilic,
 sarea HCl de {2-[2-(piperazin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-piperazin-1-il-metanonă,
 {2-[2-(pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-pirolidin-1-il-metanonă,
 {2-[2-(3-hidroxi-pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-(3-hidroxi-pirolidin-1-il)-metanonă,
 {2-[2-(3-hidroximetil-pirolidin-1-carbonil)-fenildisulfanil]-fenil}-(3-hidroximetil-pirolidin-1-il)-metanonă,
 acid 1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-4-piperidincarboxilic,
 acid [S-(R*,R*)]-1H-pirolidin-2-carboxilic,
 ester 1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-, bis(1,1-dimetiletil),
 acid [S-(R*,R*)]-1,1'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil)]bis-1H-pirolidin-2-carboxilic, și
 acid [S-(R*,R*)]-N,N'-[ditiobis(2,1-fenilencarbonil-1,3-pirolidinil)]bis-carbamic, ester bis(1,1-dimetiletil).

72. Compoziție farmaceutică ce conține un compus conform revendicării 1, amestecat cu un diluant, purtător sau excipient pentru acesta.

73. Compoziție conform revendicării 72, ce conține un compus în care n este 1 și Y este hidrogen.

74. Compoziție conform revendicării 72, ce conține un compus în care n este 2 și Y este o legătură simplă.

75. Compoziție conform revendicării 74, ce conține un compus în care X este

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{NR}^4\text{Z} \end{array}$$

76. Compoziție conform revendicării 75, ce conține un compus în care Z este (C₁-C₆) alchil substituit cu CO₂R³, sau (CR⁵R⁶)_m-fenil, în care fenilul este substituit cu S(O)_mNR³R⁴.

77. Metodă de tratament al infecțiilor bacteriene, ce include administrarea unei cantități eficiente antibacteriene de compus conform revendicării 1, la un subiect care are nevoie de tratament.

78. Metodă de tratament al infecțiilor virale ce include administrarea unei cantități eficiente antivirale de compus conform revendicării 1, la un subiect care are nevoie de tratament.

79. Metodă de tratament al infecțiilor virale ce include administrarea unei cantități eficiente antivirale de compus conform revendicării 1, la un subiect care are nevoie de tratament, în combinație cu unul sau mai mulți agenți antivirali.

MD 1687 G2 2001.06.30

59

(56) Referințe bibliografice:

1. IL FARMACO, vol. 42, no. 2, 1992 PAVIA, IT, p. 219-228, F. ZANI: Antimicrobial and activities of N-substituted 2,2'-dicarboxamidodiphenyl-disulphides
2. JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 28, no. 12, December 1985 WASHINGTON, DC, US, p.1772-1779, R. OKACHI, ET AL.: Synthesis and antibacterial activity of 2,2'-dithiobis-(benzamide) derivatives against Mycobacterium species.
3. US 3 663 616 A
4. US 3 574 858 A

Șef Direcție Invenții:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 97-0135		(85) Data fazei naționale PCT: 1997.02.05
(22) Data depozit: 1997.02.05		(86) Cerere internațională PCT: PCT/US95/08802, 11.07.1995
<p>Prioritatea invocată :</p> <p>(31) nr.: 08/286,816; 08/446,917 32) data : 05.08.1994; 01.06.1995 33) țara :US</p> <p>(51) Int. Cl. (7) : C 07 C 323/62, 323/63, 323/67; C 07 D 207/16, 239/42, 295/18; A 61 K 31/105, 31/165</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) Titlul :</p> <p>(71) Solicitantul : WARNER-LAMBERT COMPANY, US</p> <p>Termeni caracteristici :</p>		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. - 7)		
MD, EA		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării de documentare		2000.06.30
Examinatorul		Jovmir Tudor

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4