MD/EP 3313832 T2 2021.06.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3313832** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***C07D 403/12*** (2006.01.01)
C07D 413/14 (2006.01.01)
C07D 401/10 (2006.01.01)
C07D 403/10 (2006.01.01)
C07D 403/14 (2006.01.01)
C07D 407/14 (2006.01.01)
C07D 413/10 (2006.01.01)
C07D 417/10 (2006.01.01)
C07D 417/14 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/41 (2006.01.01)
A61K 31/4184 (2006.01.01)
A61K 31/428 (2006.01.01)
A61K 31/4439 (2006.01.01)
A61P 31/04 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0446

(22) Data de depozit: 2016.06.24

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 16734151.0, 2016.06.24

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3313832, 2018.05.02

(31) Numărul cererii prioritare: PCT/CN2015/0825

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.06.26

(33) Ţara cererii prioritare: WO

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 06/2021, 2021.06.30

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 08/2021, 2021.02.24

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30

(71) Solicitant: MERCK SHARP & DOHME CORP., US

(72) Inventatori: BENNETT Frank, US; JIANG Jinlong, US; PASTERNAK Alexander, US; DONG Shuzhi, US; GU Xin, US; SCOTT Jack D., US; TANG Haiqun, US; ZHAO Zhiqiang, US; HUANG Yuhua, US; YANG Dexi, US; YOUNG Katherine, US; XIAO Li, US; ZHANG Zhibo, CN; FU Jianmin, CN

(73) Titular: MERCK SHARP & DOHME CORP., US

(74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela

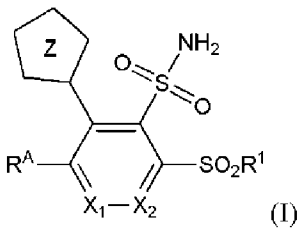
(54) Derivaţi de 3-tetrazolil-benzen-1,2-disulfonamidă ca inhibitori ai metalo-beta-lactamazei

MD/EP 3313832 T2 2021.06.30

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenţie se referă la compuşi cu formula I care sunt inhibitori ai metalo-β-lactamazei:



(I)

şi săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, in care Z, RA, X1, X2 şi R1 sunt aşa cum au fost definiţi. Prezenta invenţie se referă de asemenea la compoziţii ce cuprind un compus al invenţiei cu inhibitor al metalo-β-lactamazei sau o sare acceptabilă farmaceutic a

2

acestuia, precum şi la un purtător acceptabil farmaceutic, fiind opţional în combinaţie cu un antibiotic beta-lactamic şi/sau cu un inhibitor beta-lactamic. De asemenea, invenţia se referă la metode de tratare a unei infecţii bacteriale, cuprinzand administrarea la un pacient a unei cantităţi farmaceutic eficiente a unui compus al invenţiei, în combinaţie cu o cantitate farmaceutic eficientă a unui sau mai multor antibiotice β-lactam şi opţional în combinaţie cu unul sau mai mulţi compuşi cu inhibitor al metalo-β-lactamazei. Compuşii invenţiei sunt folositori la depăşirea rezistenţei antibiotice în cadrul metodelor descrise.

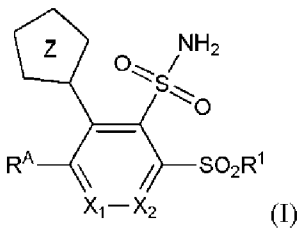
Revendicări: 31

(54) 3-tetrazolyl-benzene-1,2-disulfonamide derivatives as metallo-beta-lactamase inhibitors

(57) Abstract:

1

The present invention relates to metallo-beta-lactamase inhibitor compounds of Formula I:



(I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Z, RA, X1, X 2 and R1are as defined herein. The present invention also relates to compositions which comprise a metallo-beta-lactamase inhibitor compound of the invention or a pharmaceutically acceptable

2

salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, optionally in combination with a beta-lactam antibiotic and/or a beta-lactamase inhibitor. The invention further relates to methods for treating a bacterial infection comprising administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of the invention, in combination with a therapeutically effective amount of one or more ?-lactam antibiotics and optionally in combination with one or more beta-lactamase inhibitor compounds. The compounds of the invention are useful in the methods described herein for overcoming antibiotic resistance.

Claims: 31

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Domeniul invenţiei

Această invenţie se referă la noi inhibitori ai metalo-β-lactamazei şi la utilizările acestora. O utilizare preferată a inhibitorilor metalo-β-lactamazei este pentru reducerea rezistenţei bacteriene la antibiotice beta-lactamice.

Stadiul tehnicii

Rezistenţa bacteriană la antibiotic a devenit una dintre cele mai serioase ameninţări moderne pentru sănătate. Infecţiile provocate de bacteriile rezistente conduc frecvent la spitalizări mai îndelungate, mortalitate mai mare şi cost crescut al tratamentului. Vezi, de exemplu, Cohen, Science 1992, 257:1051-1055. Nevoia de noi antibiotice va continua să ia amploare din cauză că bacteriile au capacitate remarcabilă de a dezvolta rezistenţă la noi agenţi, făcându-i repede ineficienţi. Vezi, de exemplu, Neu, Science 1992, 257: 1064-1073. La răspândirea rezistenţei la antibiotic s-a făcut referire ca fiind pandemică. O soluţie pentru ameninţarea sănătăţii publice va necesita o abordare interdisciplinară. Vezi, de exemplu, Anderson, Nature America 1999, 5: 147-149. Vezi de asemenea Bush şi colab., Nature Reviews în Microbiology 2011, 9: 894-896; Levy şi Marshall, Nature Medicine 2004, 10: S122-S129; Livermore, Clinical Infectious Diseases 2003, 36: S11-S23; şi Roberts şi colab., Clinical Infectious Diseases 2009, 49: 1175-1184.

Prezenta criză a stimulat diverse eforturi pentru a elucida mecanismele responsabile pentru rezistenţa bacteriană. Utilizarea pe scară largă a penicilinelor şi cefalosporinelor a condus la apariţia β-lactamazelor, o familie de enzime bacterieme care catalizează hidroliza ciclului de β-lactamă comun pentru numeroase antibiotice utilizate la ora actuală. Vezi, Coulton şi colab., Progress in Medicinal Chemistry 1994, 31: 297-349. Această familie de β-lactamaze bacteriene se împarte suplimentar în patru subfamilii: familiile A, C şi D, care cuprind β-lactamaze care au o serină la situsul activ care catalizează hidroliza antibioticelor β-lactamice, şi familia B, care cuprinde β-lactamaze care sunt zinc metaloenzime. Rezistenţa mediată de β-lactamaze este un aspect critic în principiului dezvoltării rezistenţei bacteriene la antibiotice. Vezi, Dudley, Pharmacotherapy 1995, 15: 9S-14S. Acidul clavulanic care este un metabolit al *Streptomyces clavuligerus,* şi doi inhibitori semi-sintetici, sulbactam şi tazobactam, sunt disponibili la ora actuală ca produşi inhibitori de β-lactamază semi-sintetici sau naturali. Au fost descrişi de asemenea inhibitori sintetici de β-lactamază. Vezi, brevetele U.S. nr. 5.698.577; 5.510.343; 6.472.406; Hubschwerlen şi colab., J. Med. Chem. 1998, 41: 3961; şi Livermore şi colab., J. Med. Chem. 1997, 40: 335-343. Poole (Cell. Mol. Life Sci. 2004, 61: 2200-2223) oferă o trecere in revistă a rezistenţei patogenilor bacterieni la antibiotice β-lactamice şi abordări pentru a învinge rezistanţa. Pentru o recenzie a inhibitorilor de metalo β-lactamaze, vezi Fast şi Sutton, Biochimica et Biophysica Acta - Proteins şi Proteomics 2013, 1834(8): 1648-1659.

Publicaţia cererii de brevet U.S. nr. 2003/0199541 descrie anumiţi compuşi azabiciclici incluzand anumite 7-oxo-6-diazabiciclic[3.2.1]octan-2-carboxamide şi utilizarea lor ca agenţi antibacterieni. Publicaţia cererii de brevet U.S. nr. 2004/0157826 descrie compuşi heterobiciclici incluzând anumite diazepin carboxamide şi derivaţi diazepin carboxilat şi utilizarea lor ca antibacteriene şi inhibitori de β-lactamază. Publicaţia internaţională a cererii de brevet nr WO 2008/039420 descrie 7-oxo-2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-6-sulfooxi-2-carboxamide şi utilizarea lor ca inhibitori de β-lactamază.

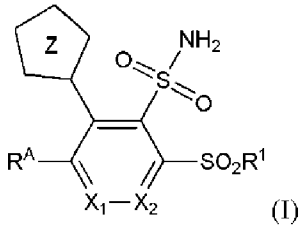
Zheng şi colab. (PLOS One 2013, 8(5), e62955) descrie 2,5-bis-tetrazolilmetil-tiofeni substituiţi şi utilizarea lor ca inhibitori de β-lactamază. Publicaţia cererii de brevet China nr. CN103130686 A descrie N,N'-diaril-uree şi utilizarea lor ca inhibitori de metalo β-lactamaze. Publicaţia cererii de brevet China nr. CN103191091 A descrie arilsulfonamide substituite şi utilizarea lor ca inhibitori de metalo β-lactamaze.

Brevetele U.S. nr. 4.786.311; 4.746.353; 4.838.925; publicaţiile cererilor de brevet european nr. EP204513; EP244166; şi publicaţia cererii de brevet China nr. CN1095549A descriu 2-(1*H*-tetrazol-5-il benzensulfonamide substituite şi utilizarea lor ca erbicide.

Publicaţia cererii internaţionale de brevet nr. WO 2015/112441 descrie compuşi 1*H*- şi 2*H*-tetrazol-5-il sulfonamidă substituiţi ca inhibitori de metalo β-lactamază.

Prezentarea pe scurt a invenţiei

Prezenta inventive se referă la compuşi 1*H*- şi 2*H*-tetrazol-5-il sulfonamidă substituiţi şi la compuşii înrudiţi care sunt inhibitori de metalo-β-lactamază. Compuşii, şi sărurile lor acceptabile farmaceutic, sunt utili, de exemplu, în combinaţie cu antibiotice β-lactamice şi opţional inhibitori de serin β-lactamază, pentru tratamentul infecţiilor bacteriene, în particular a infecţiilor bacteriene rezistente la antibiotic. Mai specific, prezenta invenţie include compuşi cu Formula I:



(I)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, in care:
X^1 este N sau CH;
X^2 este N sau CH;
Z este tetrazolil, in care Z este legat printr-o legătură carbon-carbon la ciclul de bază de şase membri care are X_1 şi X_2;
R^A este $-(CH_2)_n$-AriA1, $-(CH_2)_n$-HetA1, $-(CH_2)_n-C_4-C_6$ cicloalchil sau $-(CH_2)_n-C_4-C_6$ cicloalchenil, in care respectivii $-(CH_2)_n-C_4-C_6$ cicloalchil şi $-(CH_2)_n-C_4-C_6$ cicloalchenil sunt substituiţi opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi independent dintre $-NH_2$, -OH,-F şi $-NR^aC(O)C_1$-C_6 alchl substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, $-CF_3$, $-NR^aR^b$ şi $-OR^a$;
R^1 este
1) $-NH_2$;
2) $-NR^a-C_1-C_6$ alchil substituit opţional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenţi selectaţi independent dintre -F, $-CF_3$, C_1-C_6alchil,$-CH(NH_2)C(O)NH_2$,
$-C(O)NR^aR^b$, -C(O)OH, $-(CH_2)_{1-2}NH_2$,$-NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, $-NR^aR^b$,
$-N^+R^aR^bCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-OR^a$ şi $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
3) $-NR^aC(O)C_1-C_6$ alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, $-CF_3$, $-C(O)NR^aR^b$, -C(O)OH,$-NR^aR^b$, $-N^+R^aR^bCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-OR^a$ şi $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
4) $-NR^a(CH_2)$n-C_3-C_6 cicloalchil, in care C_3-C_6 cicloalchilul este substituit opţional cu $-CH_2OH$ sau $-NH_2$;
5) un heterocicloalchil monociclic cu 4-6 atomi legat prin azot cu 0, 1 sau 2 heteroatomi suplimentari ca atomi în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, sau un heterocicloalchil biciclic cu 6 până la 10 atomi legat prin azot cu 0, 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari ca atomi în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care ciclul biciclic poate fi cu punte, conndensat sau spirociclic, in care heterocicloalchilul monociclic cu 4-6 atomi şi heterocicloalchilul biciclic 6 până la 10 atomi sunt substituiţi opţional cu unu până la trei substituenţi, selectaţi independent dintre: -F, $-NR^aR^b$, oxo, $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, şi C_1-C_6 alchil şi în care un atom de sulf din ciclu este substituit opţional cu unu sau doi oxo;
6) $-NR^a-(C_1-C_3$ alchil$)_n$-AriB1, in care C_1-C_3 alchilul este substituit opţional cu $-NH_2$; şi
7) $-NR^a-(C_1-C_3$ alchil$)_n$-HetB1;

AryA1 este un sistem ciclic aromatic selectat dintre:
1) un ciclu monociclic cu 5-6 atomi cu 0, 1, 2 sau 3 heteroatomi in ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, substituit opţional cu 1, 2 sau 3 substituenţi selectaţi independent dintre:
a) halogen,
b) $-C_1-C_6$ alchil,
c) -CN,
d) $-CH_2OH$,
e) $-C(O)NR^aR^b$,
f) $-C(O)NH(CH_2)_{2-4}NH_2$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre $-NR^aR^b$ şi $-(CH_2)_nOR^a$,
g) $-C(O)OR^a$,
h) $-(CH_2)_pNHR^a$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre $-NR^aR^b$ sau $-OR^a$,
i) $-(CH_2)_pNR^aC(=NH)NH_2$,
j) $-NR^aC(O)C_1-C_6$ alchil substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre $-NR^aR^b$ sau $-OR^a$,
k) $-NR^aSO_2-C_1-C_6$ alchil,

l) -NR^aSO_2-ciclopropil,
m) -OR^a,
n) oxo,
o) -C_1-C_6 alchil substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b sau -OR^a;
p) -SO_2R^a,
q) -$SO_2NR^aR^b$,
r) -SO_2NH-ciclopropil,
s) -AryA2,
t) -$(CH2)_nNR^a$AryA2,
u) -$C(O)NR^a$HetA2 şi
v) -HetA2, şi

2) un ciclu biciclic cu 8 până la 10 atomi cu 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ca atomi în ciclu selectaţi dintre N, O şi S, în care un atom de S are opţional unu sau doi substituenţi oxo şi un atom de N este opţional sub forma unui N-oxid şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre:
a) halogen;
b) C_1-C_6 alchil substituit opţional cu unu până la trei substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b, -F şi -OR^a;
c) -$(CH_2)_nCF_3$;
d) -$C(=NH)NH_2$;
e) -CN;
f) -$C(O)CF_3$;
g) -$C(O)NR^aR^b$;
h) -$C(O)NHCH_2C(O)OR^a$;
i) -C(O)NH-C_2-C_4 alchil-NH_2,
j) -$C(O)OR^a$;
k) -NR^aR^b;
l) -$NHCH_2SO_3H$;
m) -$(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$;
n) -$NHC(O)C_1$-C_6 alchil;
o) -$NHC(O)NH_2$;
p) -$NHC(O)OR^a$;
q) -$NHSO_2CH_3$;
r) -OR^a;
s) oxo;
t) -SO_2R^a,
u) -CH_2-fenil-OCH_3; şi
v) -HetA2;
HetA1 este dihidrotiopiranil sau tetrahidropiranil;
AryA2 este un ciclu monociclic aromatic cu 5-6 atomi cu 1, 2 sau 3 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N, N ca sare cuaternară şi S sau 4 atomi de N în ciclu, substituit opţional cu -CH_2OH,-COOH,-$CONH_2$, -$C(O)OC_1$-C_6 alchi şi -$(CH_2)_pNHR^a$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b şi -OR^a;
HetA2 este un ciclu monociclic saturat cu 4-6 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care S este substituit opţional cu două grupări oxo, şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre C_1-C_6 alchil, -CN, -OH şi oxo;
AryB1 este un ciclul aromatic selectat dintre:
1) un ciclu monociclic aromatic cu 5-6 atomi cu 0, 1, 2, sau 3 atomi de N in ciclu, substituit opţional cu 1 substituent selectat dintre -CF_3, C_1-C_6 alchil,
-$(CH_2)_nNH_2$ şi -OCH_3; sau
2) un ciclu biciclic cu 9 atomi cu 2 atomi de N in ciclu;
HetB1 este un ciclu saturat selectat dintre:
1) un ciclu monociclic saturat cu 4-6 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi in ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care un atom de N din ciclu este opţional sub forma unei amine cuaternare, în care S-ul este substituit cu două grupări oxo şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 hidroxialchil, -$C(O)OR^a$,-$(CH_2)_kNR^aR^b$, -OR^a şi oxo; sau

2) un ciclu biciclic cu 6-10 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N şi O, substituit opţional cu -OH sau -NH_2, in care ciclul biciclic este cu punte sau condensat;
R^a şi R^b sunt independent H sau C_1-C_6 alchil;
k este 0, 1, 2, 3 sau 4;
fiecare n este independent 0 sau 1; şi
fiecare p este independent 0, 1, 2 sau 3.

Compuşii cu Formula I inhibă metalo-β lactamazele şi pot sinergiza efectele antibacteriene ale antibioticelor β lactamice (de exemplu, imipenem, ceftazidimă, ceftolozan şi piperacilină faţă de microorganism care sunt în mod normal rezistente la antibiotice β lactamice ca rezultat al prezenţei metalo-β lactamazelor. Compuşii din prezenta invenţie sunt eficienţi împotriva metalo-β lactamazelor şi a combinaţiei lor cu un antibiotic β-lactamic, cum ar fi imipenem, ceftazidimă, ceftolozan sau piperacillin, pot oferi tratament eficient al infecţiilor bacteriene provocate de microorganism care produc metalo-β lactamază. În consecinţă, în anumite variante, prezenta invenţie asigură compoziţii cuprinzând un compus cu Formula I, IA sau IB cu un antibiotic β-lactamic şi opţional unu sau mai mulţi inhibitori suplimentari de β-lactamază, potriviţi pentru utilizare impotriva bacteriilor care produc metalo-β lactamază cum ar fi *Pseudomonas spp.* şi *Klebsiella spp.* In unele variante, acei unu sau mai mulţi inhibitori suolimentari de β-lactamază sunt un inhibitor de serin (Clasa A, C şi D) β-lactamază. Invenţia include de asemenea compoziţii cuprinzând un compus cu Formula I, IA sau IB sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia şi un purtător acceptabil farmaceutic. Invenţia include în plus un compus cu Formula I, IA sau IB, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziţie farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, IA sau IB sau sau o sare a sa şi un purtător acceptabil farmaceutic, pentru utilizare în metode pentru tratarea infecţiilor bacteriene. Sunt descrise de asemenea metode pentru inhibarea dezvoltării bacteriilor prin administrarea unui compus cu Formula I, IA sau IB, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, la un pacient care are nevoie de acesta sau prin administrarea unei compoziţii farmaceutice care cuprinde un compus cu Formula I, IA sau IB sau o sare a sa şi un purtător acceptabil farmaceutic.

Variante, sub-variante, aspecte şi trăsături ale prezentei invenţii sunt fie descrise suplimentar, fie vor fi evidente din descrierea, exemplele şi revendicările anexate care urmează.

Descrierea detaliată a invenţiei

Aa cum a fost notat mai sus, prezenta invenţie include compuşii cu Formula I, IA, şi IB, în care compuşi sunt inhibitori de metalo-β-lactamază potriviţi pentru utilizare în combinaţie cu antibiotice β-lactamice şi opţional inhibitori din clasele A, C de şi/sau D β-lactamază pentru tratamentul infecţiilor bacteriene.

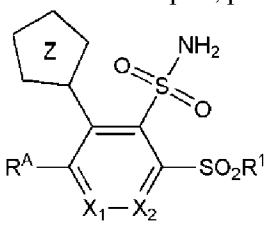
Invenţia se bazează, în parte, pe prezenţa unui sulf linker la poziţia 6 a inelului de bază ca sulfonamidă. Prezenţa unui sulf la această poziţie conduce la potenţă enzimatică îmbunătăţită comparative cu atunci când linkerul este carbon şi asigură de asemenea activitate îmbunătăţită privind dificultatea de a penetra specii de bacterii *Pseudomonas*. Activitatea Pseudomonal îmbunătăţită este cauzată probabil de o descreştere a efluxului din celule ca rezultat a linkerului sulfonamidă.

În fiecare dintre diversele variante ale compuşilor din invenţia descrisă aici, fiecare variabilă incluzându-le pe cele cu Formulele I, IA şi IB şi diversele variante ale acestora, este selectată independent de celelalte variabile cu excepţia cazului în care s-a indicat diferit.

Prezenta invenţie cuprinde, pentru fiecare dintre diversele variante ale compuşilor din invenţia descrisă aici, incluzându-le pe cele cu Formulele I, IA şi IB, şi diversele variante ale acestora şi compuşii din exemple, toate formele de compuşi cum ar fi, de exemplu, orie solvaţi, hidraţi, stereoizomeri şi tautomeri ai respectivilor compuşi şi ale oricăror săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu excepţia cazului în care s-a indicat diferit. Suplimentar,in exemplele descrise aici, compuşii din invenţie pot fi reprezentaţi sub formă de sare. În astfel de cazuri, trebuie înţeles că, compuşii din invenţie includ formele de acid liber sau de bază liberă ale unor astfel de săruri şi orice sare acceptabilă farmaceutic a respectivului acid liber sau ale bazei libere. În plus, în cazutile în care o grupare acidă cum ar fi tetrazol şi o grupare bazică cum ar fi o amină sunt prezente în acelaşi compus, aceşti compuşi pot fi reprezentaţi aici pentru comoditate ca forme de acid liber şi bază liberă dar trebuie înţeles că pot fi reprezentaţi alternativ de asemenea în forme de amfioni în care tetrazolul poartă o sarcină negativă şi amina poartă o sarcină pozitivă care sunt incluşi de asemenea drept compuşi din invenţie.

<u>Compuşii cu Formula (I):</u>

Intr-un aspect, prezenta invenţie include compuşi cu Formula I:



(I)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care X_1, X_2, Z, R^A şi R^1 sunt aşa cum au fost definiţi aici pentru compuşii cu Formula (I) (adică, aşa cum au fost definiţi în prezentarea pe scurt a invenţiei); în care compuşii pot fi adecvaţi pentru utilizare pentru tratamentul infecţiilor bacteriene.

O primă variantă a invenţiei (Varianta E1) este un compus cu Formula , sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1, X_2, Z, R^A şi R^1 sunt aşa cum au fost definiţi în Formula (I) în prezentarea pe scurt a invenţiei.

O a doua variantă (Varianta E2) este un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este CH, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a treia variantă (Varianta E3) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este N, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a patra variantă (Varianta E4) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este CH şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a cincea variantă (Varianta E5) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este N, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a şasea variantă (Varianta E6) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este $-(CH_2)_n$-AryA1 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a şaptea variantă (Varianta E7) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este $-(CH_2)_n$-HetA1 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a opta variantă (Varianta E8) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil, in care respectivul $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi independent dintre - NH_2, -OH, -F şi - $NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, - CF_3,-NR^aR^b şi -OR^a şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

Intr-o sub-variantă a Variantei E8, $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este nesubstituit. În altă sub-variantă a Variantei E8, $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit cu 1 substituent. În altă sub-variantă a Variantei E8, $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit cu 2 substituenţi. În altă sub-variantă a Variantei E8, $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit cu 3 substituenţi.

În altă sub-variantă a Variantei E8 $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit cu cel puţin o prezenţă a NH_2.

Intr-o sub-variantă suplimentară a Variantei E8 $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit cu cel puţin o prezenţă a -OH.

În încă altă sub-variantă a Variantei E8 $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit cu cel puţin o prezenţă a -F.

Intr-o sub-variantă a Variantei E8 $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchil este substituit cu cel puţin o prezenţă a -$NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, -CF_3,-NR^aR^b şi -OR^a.

O a noua variantă (Varianta E9) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil, in care
$-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit opţional cu 1, 2 sau 3 substituenţi selectaţi independent dintre -NH_2, -OH,-F şi -$NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi

independent dintre -F, -CF_3,-NR^aR^b şi -OR^a şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

Intr-o sub-variantă a Variantei E9, -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este nesubstituit. În altă sub-variantă a Variantei E9, -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit cu 1 substituent. În altă sub-variantă a Variantei E9, -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit cu 2 substituenţi. În altă sub-variantă a Variantei E9, -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit cu 3 substituenţi.

În altă sub-variantă a Variantei E9 -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit cu cu cel puţin o prezenţă a NH_2.

Intr-o sub-variantă suplimentară a Variantei E9 -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit cu cu cel puţin o prezenţă a -OH.

În încă o sub-variantă a Variantei E9 -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit cu cu cel puţin o prezenţă a -F.

Intr-o sub-variantă a Variantei E9 -$(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil este substituit cu cu cel puţin o prezenţă a -$NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, -CF_3,-NR^aR^b şi -OR^a.

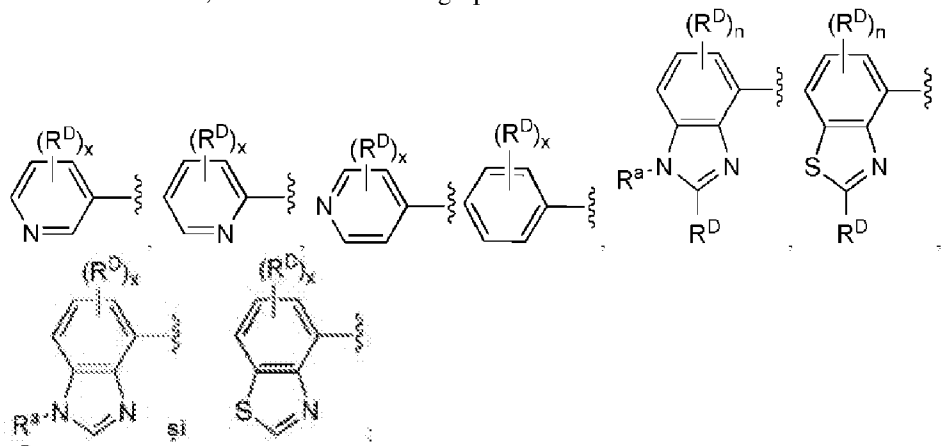
O a zecea variantă (Varianta E10) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este AryA1 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a unsprezecea variantă (Varianta E11) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este C_4-C_6 cicloalchil substituit opţional cu -NH_2 sau $NHC(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a douăsprezecea variantă (Varianta E12) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este C_4-C_6 cicloalchenil substituit opţional cu -NH_2 sau $NHC(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a treisprezecea variantă (Varianta E13) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este HetA1 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

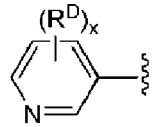
O a paisprezecea variantă (Varianta E14) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este: selectat din grupa constand din:



şi

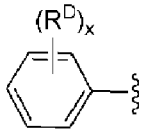
R^D este F,-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -NHR^a sau -$(CH_2)_xNHR^a$, fiecare x este independent 0, 1 sau 2, n este 0 sau 1, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a cinsprezecea variantă (Varianta E15) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5 R^A este:



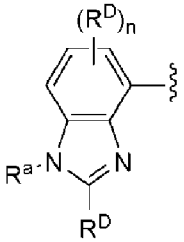
R^D este F,-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -NHR^a sau -$(CH_2)_xNHR^a$, fiecare x este independent 0, 1 sau 2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a şaisprezecea variantă (Varianta E16) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este:



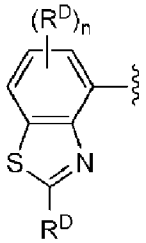
R^D este F-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -NHR^a sau -$(CH_2)_xNHR^a$, fiecare x este independent 0, 1 sau 2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a şaptesprezecea variantă (Varianta E17) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este:



R^D este -F,-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -NHR^a sau -$(CH_2)_xNHR^a$, x este 0, 1 sau 2, n este 0 sau 1, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a optsprezecea variantă (Varianta E18) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este:

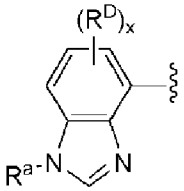


R^D este F, -C_1-C_6 alchil, -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -NHR^a sau -$(CH_2)_xNHR^a$, x este 0, 1 sau 2, n este 0 sau 1, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

In sub-variante ale Variantelor E17 şi E18, n este 0.

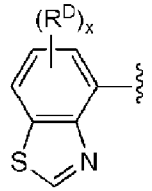
In alte sub-variante ale Variantelor E17 şi E18, cel puţin o prezenţă a R^D este NH_2. In alte sub-variante ale Variantelor E17 şi E18, cel puţin o prezenţă a R^D este -$(CH_2)_xNHR^a$. In sub-variante suplimentare ale Variantelor E17 şi E18, cel puţin o prezenţă a R^D este metil. În încă alte sub-variante ale Variantelor E17 şi E18, cel puţin o prezenţă a R^D este -CH_2NH_2. In sub-variante suplimentare ale Variantelor E17 şi E18, cel puţin o prezenţă a R^D este -F. În încă alte sub-variante suplimentare ale Variantelor E17 şi E18, cel puţin o prezenţă a R^D este -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2. In alte sub-variante ale Variantelor E17 şi E18, cel puţin o prezenţă a R^D este -C_1-C_6 alchil.

O a nouăsprezecea variantă (Varianta E19) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este:



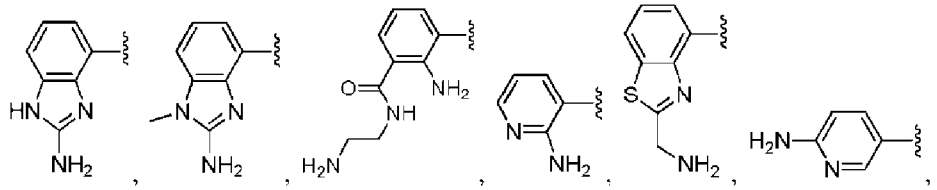
R^D este F-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -NHR^a sau -$(CH_2)_xNHR^a$, fiecare x este independent 0, 1 sau 2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a douăzecea variantă (Varianta E20) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este:

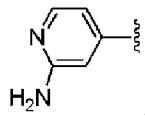


R^D este F,-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -NHR^a sau -$(CH_2)_xNHR^a$, fiecare x este independent 0, 1, sau 2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a douăzeci şi una variantă (Varianta E21) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este:



sau



şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a douăzeci şi doua variantă (Varianta E22) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este un ciclu monociclic aromatic cu 5-6 atomicu 0, 1, 2 sau 3 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N, O, şi S, substituit opţional cu 1, 2, sau 3 substituenţi selectaţi independent dintre: halogen,
-C_1-C_6 alchil, -CN, -CH_2OH, - $C(O)NR^aR^b$, -$C(O)NH(CH_2)_{2-4}NH_2$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b şi -$(CH_2)_nOR^a$,
-$C(O)OR^a$, -$(CH_2)_pNHR^a$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b sau -OR^a, -$(CH_2)_pNR^aC(=NH)NH_2$, -$NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b sau -OR^a, -NR^aSO_2-C_1-C_6alchil, -NR^aSO_2-ciclopropil, -OR^a, oxo, -SC_1-C_6 alchil substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b sau -OR^a; -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, -SO_2NH-ciclopropil, -AryA2, -$(CH_2)_nNR^a$AryA2,
-$C(O)NR^a$HetA2 şi -HetA2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a douăzeci şi treia variantă (Varianta E23) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este un sistem ciclic biciclic aromatic cu 8 până la 10 atomi cu 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi în ciclu selectaţi dintre N, O şi S, în care un atom de S are opţional unu sau do substituenţi oxo şi un atom de N este opţional sub forma unui N-oxid, şi **in care ciclul este substituit opţional cu 1** sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre halogen; C_1-C_6 alchil substituit opţional cu unu până la trei substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b, -F şi -OR^a; -$(CH_2)_nCF_3$; -C(-NH)NH_2; -CN; $C(O)CF_3$; -$C(O)NR^aR^b$; - $C(O)NHCH_2C(O)OR^a$; -C(O)NH-C_2-C_4 alchil-NH_2, -$C(O)OR^a$; -NR^aR^b; -$NHCH_2SO_3H$; - $(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$; -NHC(O)C_1-C_6 alchil; -$NHC(O)NH_2$; -$NHC(O)OR^a$; -$NHSO_2CH_3$; - OR^a; oxo; -SO_2R^a,
-CH_2-fenil-OCH_3; şi -HetA2; şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a douăzeci şi patra variantă (Varianta E24) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este dihidrotiopiranil, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a douăzeci şi cincea variantă (Varianta E25) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este tetrahidropiranil, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a douăzeci şi şasea variantă (Varianta E26) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in

varianta E4 sau E5, R^A este defined in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este NH_2 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a douăzeci şi şaptea variantă (Varianta E27) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -NR^a-C_1-C_6 alchil substituit opţional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenţi selectaţi independent dintre -F, - CF_3, C_1-C_6 alchil, -$CH(NH_2)C(O)NH_2$,
-$C(O)NR^aR^b$, -C(O)OH, -$(CH_2)_{1-2}NH_2$, -$NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, -NR^aR^b, -$N^+R^aR^bCH_3$,
-$NHCH_2CH_2OCH_3$, -OR^a şi -$O(CH_2)_{2-3}NH_2$ şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a douăzeci şi opta variantă (Varianta E28) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este - $NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre - F, -CF_3, -$C(O)NR^aR^b$, -C(O)OH, -NR^aR^b, -$N^+R^aR^bCH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$, -OR^a şi - $O(CH_2)_{2-3}NH_2$ şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a douăzeci şi noua variantă (Varianta E29) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este - $NR^a(CH_2)_n$-C_3-C_6 cicloalchil, in care C_3-C_6 cicloalchilul este substituit opţional cu -CH_2OH sau -NH_2 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a treizecea variantă (Varianta E30) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este un heterocicloalchil monoci cu 4-6 atomi legat prin azot, cu 0, 1 sau 2 heteroatomi suplimentari în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, sau un heterocicloalchil biciclic cu 6 până la 10 atomi legat prin azot, cu 0, 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari in ciclu selectaţi dintre N, O şi S, în care ciclul biciclic poate fi cu punte, condensat sau spirociclic, in care heterocicloalchilul monociclic cu 4-6 atomi şi heterocicloalchilul biciclic cu 6 până la 10 atomi sunt substituiţi opţional cu unu până la trei substituenţi, selectaţi independent dintre: -F, -NR^aR^b, oxo, -$(CH_2)_{1-2}OH$, -CH_2NH_2, -SO_2CH_3 şi C_1-C_6 alchil şi în care un atom de sulf din ciclu este substituit opţional cu unu sau doi oxo şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a treizeci şi una variantă (Varianta E31) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -NR^a-(C_1-C_3alchil)$_n$-AryB1, in care C_1-C_3alchilul este substituit opţional cu -NH_2 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

Intr-o sub-variantă a Variantei E31, R^a este H şi AryB1 este un ciclu monociclic aromatic cu 5-6 atomi cu 0, 1 2, sau 3 atomi de N în ciclu, substituit opţional cu 1 substituent selectat dintre -CF_3, C_1-C_6 alchil, -$(CH_2)_nNH_2$ şi -OCH_3.

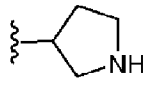
Intr-o sub-variantă suplimentară a Variantei E31, R^a este H şi AryB1 este un sistem ciclic biciclic aromatic cu 9 atomi cu 2 atomi N in ciclu.

O a treizeci şi doua variantă (Varianta E32) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -NR^a-(C_1-C_3alchil)$_n$-HetB 1 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

Intr-o sub-variantă a Variantei E32, R^a este H şi HetB1 este un ciclu monociclic saturat cu 4-6 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care un atom de N din ciclu este opţional sub forma unei amine caternare, în care S este substituit cu două grupări oxo şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 hidroxialchil, -$C(O)OR^a$,-$(CH_2)_kNR^aR^b$, -OR^a şi oxo.

În altă sub-variantă a Variantei E32, R^a este H şi HetB1 este un ciclu biciclic saturat cu 6-10 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N şi O, substituit opţional cu -OH sau -NH_2, in care ciclul biciclic este cu punte sau condensat.

În altă sub-variantă a Variantei E32, R^a este H şi HetB1 este:



şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a treizeci şi treia variantă (Varianta E33) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in

varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -NH-HetB1 substituit opţional cu NH_2 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

o a treizeci şi patra variantă (Varianta E34) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este NH-C_1-C_3 alchilNH_2, substituit opţional cu -CH_3, -OH sau -NH_2 şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a treizeci şi cincea variantă (Varianta E35) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este NH-HetB1, in care HetB1 este un ciclu monociclic saturat cu 4-6 atomi ring cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N şi O, substituit opţional cu -NH_2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a treizeci şi şasea variantă (Varianta E36) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -$NH(CH_2)_2NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a treizeci şi şaptea variantă (Varianta E37) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -$NHCH(CH_2NH_2)CH_2NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite in varianta E1.

O a treizeci şi opta variantă (Varianta E38) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -$NHCH_2CH(OH)CH_2NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

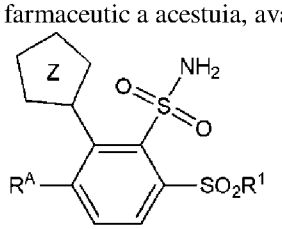
O a treizeci şi noua variantă (Varianta E39) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -$NHCH_2CH(NH_2)CH_2NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a patruzecea variantă (Varianta E40) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -$NHCH(CH_2OH)CH_2NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a patruzeci şi una variantă (Varianta E41) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -$NHCH(CH_3)CH_2NH_2$, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a patruzeci şi doua variantă (Varianta E42) este un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X_1 este definit in varianta E2 sau E3, X_2 este definit in varianta E4 sau E5, R^A este definit in oricare dintre Variantele E6-E25, R^1 este -NH_2, -NH-HetB1 ciclu biciclic saturat substituit opţional cu -NH_2 sau -NH-C_2-C_3 alchilNH_2, substituit opţional cu -CH_3, -OH sau -NH_2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost definite în varianta E1.

O a patruzeci şi treia variantă (Varianta E43) este un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, avand Formula IA:



(IA)

in care:

R^A este AryA1, C_4-C_6 cicloalchil sau C_4-C_6cicloalchenil, in care respectivii C_4-C_6 cicloalchil şi C_4-C_6 cicloalchenil sunt substituiţi opţional cu -NH_2 sau $NHC(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$;

AryA1 este un sistem ciclic aromatic selectat dintre:

1) un ciclu monociclic cu 5-6 atomi ring cu 0, 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N şi S, substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre:

a) F,

b) -C_1-C_6 alchil,

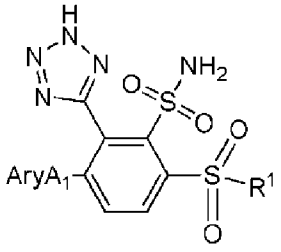
c) -CN,

d) -CH_2OH,

e) -C(O)NR^aR^b,
f) -C(O)$NH(CH_2)_{2-4}NH_2$,
g) -C(O)OR^a,
h) -$(CH_2)_nNHR^a$,
i) -$NHC(=NH)NH_2$;
j) -$NHC(O)CH_3$;
k) -NR^aSO_2-C_1-C_6alchil,
l) -$NHSO_2$-ciclopropil,
m) -OR^a,
n) -$SO_2NR^aR^b$,
o) -SC_1-C_6alchil,
p) -SO_2NH-ciclopropil,
q) -AryA2,
r) -(CH2)$_nNR^a$AryA2,
s) -C(O)NR^aHetA2 andt) -HetA2, şi

2) un ciclu biciclic cu 8 până la 10 atomi, cu 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi în ciclu selectaţi dintre N, O şi S, în care un atom de S este substituit opţional cu unu sau doi substituenţi oxo şi un atom de N este opţional sub forma unui N-oxid, şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, C_1-C_6 alchil, -CH_2CF_3, -$CF_2CH_2NH_2$, -CF_3, -C(=NH)NH_2, -$CH(NH_2)CH_3$, -CN, -C(O)CF_3, -C(O)NR^aR^b, -C(O)$NHCH_2C(O)OR^a$, -C(O)OR^a, -$(CH_2)_{0-2}NR^aR^b$, -$NHC(O)CH_3$, -$NHC(O)NH_2$, -$NHC(O)OR^a$, -$NHCH_2SO_3H$, -$NHSO_2CH_3$, -OR^a, oxo, -CH_2-fenil-OCH_3 şi -HetA2;
in care toate celelalte variabile sunt definite in varianta E1.

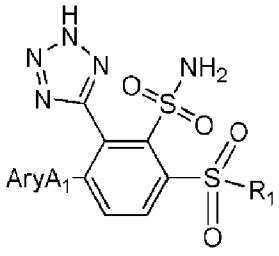
O a patruzeci şi patra variantă (Varianta E44) este un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, avand Formula IB:



(IB)

in care:
AryA1 este un sistem ciclic aromatic selectat dintre:
1) un ciclu monociclic cu 5-6 atomi cu 0 sau 1 atom de N în ciclu, substituit cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F,-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_{2-4}alchil-NH_2, sau -NHR^a; sau
2) un ciclu biciclic cu 9 atomi cu 2 heteroatomi in ciclu selectaţi dintre N şi S, în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, C_1-C_6 alchil şi -$(CH_2)_xNR^aR^b$;
R^1 este
1) -NH_2;
2) -NR-C_{1-6} alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi F şi este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -CF_3, -$CH(NH_2)C(O)NH_2$; -C(O)NR^aR^b; -C(O)OH; -$NR^a(CH_2)_{2-3}NHz$, -NR^aR^b, -$N^+R^aR^bCH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$, -OR^a, şi -$O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
3) -$NR^a(CH_2)_n$-C_3-C_6 cicloalchil, in care C_3-C_6cicloalchilul este substituit opţional cu -CH_2OH sau -NH_2;
4) -NR^a-(C_1-C_3 alchil)$_n$-AryB1; şi
5) NR^a-(C_1-C_3 alchil)$_n$-HetB1;
R^a şi R^b sunt H sau -CH_3; x este 0, 1 sau 2, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost date in varianta E1.

O a patruzeci şi cincea variantă (Varianta E45) este un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, avand Formula (IB):



(IB)

in care:

AryA1 este un sistem ciclic aromatic selectat dintre:

1) un ciclu monociclic cu 5-6 atomi cu 0 sau 1 atom de N în ciclu substituit cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, -C_1-C_6 alchil, -CONH-C_{2-4}alchil-NH_2, sau -NHR^a; sau

2) un cilu biciclic cu 9 atomi cu 2 heteroatomi in ciclu selectaţi dintre N şi S, în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, C_1-C_6 alchil şi -$(CH_2)_{0-2}NR^aR^b$;

R^1 este

1) -NH_2;

2) -NR^a-C_1-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi F şi substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -CF_3, -$CH(NH_2)C(O)NH_2$; -$C(O)NR^aR^b$; -C(O)OH; -NR^aR^b, -$N^+R^aR^bCH_3$, -OR^a şi -$O(CH_2)_{1-2}NH_2$;

3) -$NR^a(CH_2)_{0-1}$-C_{3-6} cicloalchil, in care C_{3-6}cicloalchilul este substituit opţional cu -CH_2OH sau -NH_2;

4) -NR^a-C_{0-3} alchil-AryB1; şi

5) -NR^a-C_{0-3} alchil-HetB 1;

HetB1 este:

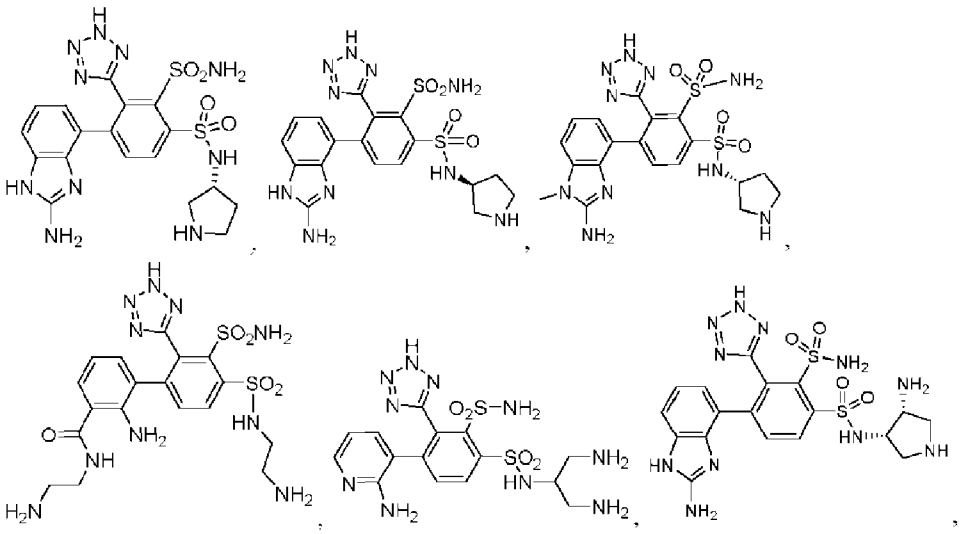
1) un ciclu monociclic saturat cu 4-6 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care S este substituit cu două grupări oxo, şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 hidroxialchil, -NR^aR^b, -OH, C_{1-6}alcoxi, -C(O)OR^a şi oxo; sau

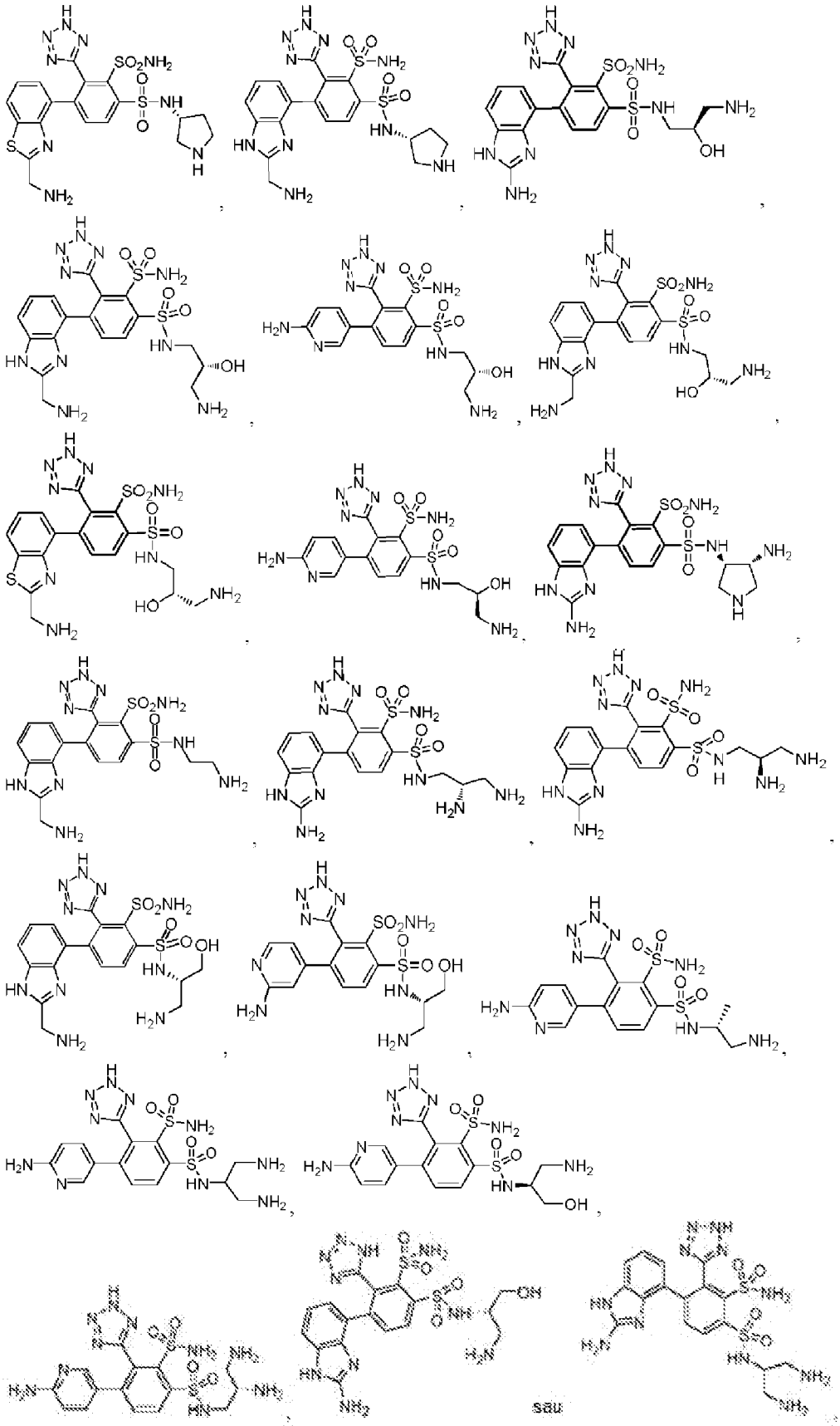
2) un ciclu biciclic cu 6-8 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N şi O, substituit opţional cu -OH sau -NH_2, in care ciclul biciclic este cu punte sau condensat;

R^a şi R^b sunt H sau -CH_3, şi toate celelalte variabile sunt aşa cum au fost date în varianta E1.

O a patruzeci şi şasea variantă a invenţiei (Varianta E46) este: (1) un compus care are o structură a oricăruia dintre compuşii numerotaţi 1-500 aici in Exemple, (2) forma de acid liber sau bază liberă (când este prezentă o grupare de amină bazică) a oricăruia dintre compuşii numerotaţi 1-500 aici care este reprezentat ca sare, (3) forma de amfion a oricăruia compuşii numerotaţi 1-500 care conţine o grupare bazică amină, în care tetrazolul poartă o sarcină negativă şi gruopare de amină poartă o sarcină pozitivă, sau (4) o sare acceptabilă farmaceutic a compuşilor descrişi la (1), (2) şi/sau (3).

O a patruzeci şi şaptea variantă a invenţiei (Varianta E47) este un compus având structura:





sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Alte variante ale prezentei invenţii include următoarele:

(a) O compoziţie farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula I, IA sau IB aşa cum a fost definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi un purtător acceptabil farmaceutic.

(b) Compoziţia farmaceutică de la (a), cuprinzând în plus o cantitate eficientă dintr-un antibiotic β-lactamic şi opţional cuprinzând suplimentar o cantitate eficientă dintr-un compus care este un inhibitor de β-lactamază clasa A inhibitor, un inhibitor de β-lactamază clasa C şi/sau un inhibitor de β-lactamază clasa D.

(c) Compoziţia farmaceutică de la (b), in care antibioticul β-lactamic este selectat din grupa constând din imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilină, ampicilină, amoxicilină, carbenicilină, piperacilină, azlocilină, mezlocilină, ticarcilină, cefoperazonă, cefotaxim, ceftriaxon, cefipim, ceftolozan şi ceftazidimă, şi inhibitorul de β-lactamază clasa A, C şi D β este selectat din grupa constand din relebactam, avibactam, vaborbactam, tazobactam, sulbactam, acid clavulanic sau CB-618.

(d) Compoziţia farmaceutică de la (b), în care antibioticul β-lactamic este imipenem.

(e) Compoziţia farmaceutică de la (b), în care antibioticul β-lactamic este ceftazidimă.

(f) Compoziţia farmaceutică de la (b), în care antibioticul β-lactamic este ceftolozan.

(g) Compoziţia farmaceutică de la (b), în care antibioticul β-lactamic este piperacilină.

(h) Compoziţia farmaceutică de la (a), cuprinzând în olus un compus care este un inhibitor de β-lactamază clasa A, un inhibitor de β-lactamază clasa C şi/sau un inhibitor de β-lactamază clasa D.

(i) Compoziţia farmaceutică din oricare dintre (b)-(h), in care compusul inhibitor de β-lactamază este relebactam.

(j) Compoziţia farmaceutică din oricare dintre (b)-(h), in care compusul inhibitor de β-lactamază este tazobactam.

(k) Compoziţia farmaceutică de la (a), cuprinzând în plus cantităţi eficiente dintr-un un antibiotic β-lactamic, un inhibitor de dehidropeptidază renală (DHP) şi opţional, un inhibitor de β-lactamază clasa A, C şi D.

(l) Compoziţia farmaceutică de la (k), în care antibioticul β-lactamic este imipenem, inhibitorul de DHP este cilastatin sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, şi inhibitorul de β-lactamază clasa A, C şi D este relebactam.

(m) Combinaţia unor cantităţi eficiente dintr-un compus cu Formula I aşa cum a fost definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, un antibiotic β-lactamic, şi opţional, un inhibitor de β-lactamază clasa A, C şi/sau D.

(n) Combinaţia de la (j), în care antibioticul β-lactamic este selectat dintre grupa constand din imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilină, ampicilină, amoxicilină, carbenicilină, piperacilină, azlocilină, mezlocilină, ticarcilină, cefoperazonă, cefotaxim, ceftriaxon, cefipim, ceftolozan şi ceftazidimă.

(o) Combinaţia de la (n), în care antibioticul β-lactamic este imipenem, opţional în combinaţie cu cilistatin şi inhibitorul de β-lactamază clasa A, C, D este relebactam.

(p) Combinaţia de la (n), în care antibioticul β-lactamic este ceftazidimă şi inhibitorul de β-lactamază clasa A, C şi D este avibactam.

(q) Combinaţia de la (n), în care antibioticul β-lactamic este ceftolozan şi inhibitorul de β-lactamază clasa A, C, D este avibactam sau relebactam.

(r) Combinaţia de la (n), în care antibioticul β-lactamic este piperacilină.

(s) Combinaţie a unor cantităţi eficiente dintr-un compus cu Formula I, IA sau IB aşa cum a fost definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi un inhibitor de β-lactamază clasa A, C şi/sau D.

(t) Combinaţie a unor cantităţi eficiente dintr-un compus cu Formula I, IA, sau IB aşa cum a fost definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, un antibiotic β-lactamic, un inhibitor de DHP, şi opţional un inhibitor de β-lactamază clasa A, C şi/sau D.

(u) Combinaţia de la (t), in care antibioticul β-lactamic este imipenem, inhibitorul de DHP este cilastatin sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, şi inhibitorul de β-lactamază clasa A, C şi D este relebactam.

(v) Compus cu Formula I, IA, sau IB aşa cum a fost definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinaţie cu un antibiotic β-lactamic şi opţional în combinaţie cu un inhibitor de β-lactamază clasa A, C şi D, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei infecţii bacteriene la un subiect.

(w) Compus cu Formula I, IA, sau IB aşa cum a fost definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinaţie cu un antibiotic β-lactamic şi un inhibitor de DHP, şi opţional în combinaţie cu un inhibitor de β-lactamază clasa A, C şi D, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei infecţii bacteriene la un subiect.

(x) Compoziţie de la (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) sau (1) pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei infecţii bacteriene la un subiect.

(y) Combinaţie de la (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t) sau (u) pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei infecţii bacteriene la un subiect.

(z) Compus pentru utilizare aşa cum a fost arătat la (v), (w), (x), (y) sau (z) în care infecţia bacteriană este cauzat de *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichi spp.a, Morganella spp., Citrobacter spp., Serratia, spp. sau Acintetobacter spp.*

Prezenta invenţie include de asemenea un compus cu Formula I, IA, sau IB, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, (i) pentru utilizare în sau (ii) pentru utilizare ca medicament pentru, tratarea infecţiei bacteriene. Este dezvăluit de asemenea un compus cu Formula I, IA, sau IB, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, (i) pentru utilizare pentru inhibarea activităţii beta-lactamazei, (ii) pentru utilizare ca medicament pentru inhibarea activităţii beta-lactamazei sau (iii) pentru utilizare la prepararea (sau fabricarea) unui medicament pentru inhibarea activităţii beta-lactamazei sau pentru tratarea unei infecţii bacteriene.

Compuşii din prezenta invenţie pot fi folosiţi opţional în combinaţie cu unu sau mai multe antibioticele β-lactamice şi pot fi folosiţi în plus în combinaţie cu un inhibitor de serin β-lactamază clasa A, C, şi/sau D şi/sau cu unu sau mai mulţi inhibitori de DHP.

Variante suplimentare ale invenţiei includ compoziţii farmaceutice, combinaţii şi utilizări arătate la (a)-(z) mai sus şi utilizările arătate în paragrafele precedente, în care compusul din prezenta invenţie folosit acolo este un compus din una dintre variantele, sub-variantele, clasele sau subclasele descrise mai sus. Compusul poate fi utilizat opţional sub forma unei sări acceptabile farmaceutic in aceste variante. In plus, compusul poate fi utilizat opţional sub forma unui promedicament care eliberează compusul activ de bază după dozare prin administrare intravenoasă sau orală.

În variantele compuşilor şi sărurilor oferite mai sus trebuie înţeles că fiecare variantă poate fi combinată cu una sau mai multe alte variante, în măsura în care o astfel de combinaţie asigură un compus stabil sau o sare stabilă şi concordă cu descrierea variantelor. În plus, trebuie înţeles că variantele de compoziţii şi utilizări date la (a) până la (z) mai sus sunt înţelese ca incluzând toate variantele de compuşi şi/sau săruri, incluzând variante cum ar fi cele rezultate din astfel de combinaţii.

Variante suplimentare ale prezentei invenţii includ fiecare dintre compoziţiile şi combinaţiile farmaceutice şi utilizările prezentate în paragrafele precedente, în care compusul din prezenta inventive, sau sarea sa, folosit în acestea este substanţial pur. Privitor la o compoziţie farmaceutică cuprinzând un compus cu Formula I, IA, sau IB sau o sare a sa şi un purtător acceptabil farmaceutic şi opţional unu sau mai mulţi excipienţi, se înţelege că termenul "substanţial pur" este cu referire la un compus cu Formula I, IA, sau IB sau o sare a sa per se; adică, puritatea ingredientului activ din compoziţie.

<u>Definiţii şi abrevieri:</u>

Termenul "inhibitor de β-lactamază" se referă la un compus care este capabil să inhibe activitatea enzimei din β-lactamaze. Aşa cum a fost utilizat aici, inhibarea activităţii β-lactamazei înseamnă inhibarea activităţii unei β-lactamaze clasa A, B, C, şi/sau D. Pentru folosire antimicrobiană inhibarea la o concentraţie inhibitoare de 50% este obţinută preferabil cu sau sub circa 100 micrograme/mL sau cu sau sub circa 50 micrograme/m sau sau cu sau sub circa 25 micrograme/mL. Termenii β-lactamaze din "clasa A", "clasa B", "clasa C" şi "clasa D" sunt înţeleşi de cei specializaţi în domeniu şi sunt descrişi în S. G. Waley, Mecanismele de acţiune a β-lactamazelor, in The Chemistry of β-Lactams, M. I. Page, Ed.; Chapman şi Hall, London, (1992) 198-228.

Termenul "inhibitor de metalo-β-lactamază" se referă la un compus care este capabil să inhibe activitatea metalo-β-lactamazei. Aşa cum a fost utilizată aici, inhibarea activităţii metalo-β-lactamazei înseamnă inhibarea activităţii unei metalo-β-lactamaze din clasa B. Pentru folosiri antimicrobiene inhibarea la o concentraţie inhibitoare de 50% se obţine preferabil cu sau sub circa 100 μg/mL sau cu sau sub circa 50 μg/mL sau cu sau sub circa 25 μg/mL.

Termenul "metalo-β-lactamază" înseamnă o metaloproteină care este capabilă să inactiveze un antibiotic β-lactamic. β-lactamaza poate fi o enzimă care catalizează hidroliza ciclului de β-lactamă a unui antibiotic β-lactamic. De interes particular aici sunt metalo-β-lactamazele microbiene. Metalo-β-lactamaza poate fi, de exemplu, o zinc metalo-β-lactamază. β-Lactamazele de interes le include pe cele descrise in, de exemplu, S. G. Waley, β-lactamaza: mecanisme de acţiune, în The Chemistry of β-Lactams, M. I. Page, Ed.; Chapman şi Hall, London, (1992) 198-228. β-Lactamazele de interes particular aici includ metalo-β-lactamaze din *Escherichia coli (*cum ar fi *New Delhi Metalo-b-lactamază, NDM), Serratia marcescens (*cum ar fi *IMP), Klebsiella spp. (*cum ar fi Verona metalo-β-lactamază codificată prin integron, *VIM)*) şi *Pseudomonas spp* (cum ar fi Verona metalo-β-lactamază codificată prin integron, *VIM)*). Alte

metalo-β-lactamaze de interes aici includ enzime de tip SPM, GIM, SIM, KHM, AIM, DIM, SMB, TMB şi FIM.

Termenul "antibiotic" se referă la un compus sau o compoziţie care scade viabilitatea unui microorganism sau care inhibă dezvoltarea sau proliferarea unui microorganism. Formularea "inhibă dezvoltarea sau proliferarea" înseamnă mărirea timpului de generare (adică, a timpului necesar pentru ca celula bacteriană să se divizeze sau pentru ca populaţia să se dubleze) de cel puţin circa 2 ori. Antibioticele preferate sunt cele care măresc timpul de generare de cel puţin circa 10 ori sau mai mult (de exemplu, de cel puţin circa 100 ori sau chiar la infinit, ca în moartea celulară totală). Aşa cum a fost utilizat în această descriere, un antibiotic se intenţionează să includă în plus un agent antimicrobian, bacteriostatic sau bactericid. Exemple de antibiotice potrivite pentru utilizare referitor la prezenta invenţie includ peniciline, cefalosporine şi carbapenemi.

Termenul "antibiotic β-lactamic" se referă la un compus cu proprietăţi antibiotice care conţine o funcţionalitate de β-lactamă. Exemple nelimitative de antibiotice β-lactamice utile referitor la invenţie includ peniciline, cefalosporine, penemi, carbapenemi şi monobactame.

Termenul "circa", când este modificată cantitatea (*de exemplu*, kg, L, sau echivalenţi) unei substanţe sau compoziţii sau valoarea unei proprietăţi fizice sau valoarea unui parametru care caracterizează o etapă de procedeu (de exemplu, temperatura la care este condusă o etapă de procedeu) sau asemenea, se referă la variaţia cantităţii numerice care poate să apară, de exemplu, prin proceduri tipice de măsurare, manipulare şi luare de probe implicate in prepararea, caracterizarea şi/sau utilizarea substanţei sau compoziţiei; prin eroare inadvertentă în aceste proceduri; prin diferenţe ale fabricării, sursei, sau purităţii ingredientelor folosite pentru a obţine sau utiliza compoziţiile sau a conduce procedeele, şi asemenea. În anumite variante, "circa" poate însemna o variaţie cu ± 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0 sau 5,0 a unităţii potrivite. În anumite variante, "circa" poate însemna o variaţie de ± 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10% sau 20%.

O altă variantă a prezentei invenţii este un compus cu Formula I, IA sau IB, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, aşa cum a fost definit initial în oricare dintre variantele, sub-variantele, aspectele, clasele sau subclasele anterioare, in care compusul sau sarea sa este intr-o formă substanţial pură. Aşa cum a fost utilizat aici "substanţial pur" înseamnă de preferinţă cel puţin circa 60 % în greutate, obişnuit cel puţin circa 70 % în greutate, preferabil cel puţin circa 80 % in greutate, mai preferat cel puţin circa 90 % în greutate (de exemplu, de la circa 90 % in greutate până la circa 99 % în greutate), chiar mai mai preferat cel puţin circa 95 % în greutate (de exemplu, de la circa 95 % în greutate până circa 99 % în greutate sau de la circa 98 % in greutate până la 100 % în greutate) şi în special cel puţin circa 99 % în greutate (de exemplu, 100 % in greutate) dintr-un produs care conţine un compus cu Formula I, IA sau IB, sau o sare a sa (de exemplu, produsul izolat dintr.un amestec de reacţie care duce la obţinerea compusului sau sării) constând din compus sau sare. Nivelul de puritate a compuşilor şi sărurilor poate fi determinat utilizând o metodă standard de analiză cum ar fi cromatografie în strat subţire, electroforeză pe gel, cromatografie lichidă de înaltă performanţă şi/sau spectrometrie de masă. Dacă este folosită mai mult de o metodă de analiză şi metodele dau diferenţe semnificative din punct de vedere experimental a nivelului de puritate determinat, atunci determinantă este metoda care dă cel mai mare nivel de puritate. Un compus sau sare cu puritate 100% este unu care este lipsit de impurităţi detectabile după cum a fost determinat printr-o metodă standard de analiză.

În ceea ce priveşte un compus din invenţie care are unu sau mai mulţi centri asimetrici şi care poate să apară ca amestecuri de stereoizomeri, un compus substanţial pur poate fi fie un amestec substanţial pur de stereoizomeri, fie un diastereomer sau enantiomer individual substanţial pur cu excepţia cazului în care este reprezentat explicit diferit. Prezenta invenţie acoperă toate formele stereoizomerice ale compuşilor cu Formula I, IA şi IB. Cu excepţia cazului în care este indicată o stereochimie specifică, prezenta invenţie se intenţionează să cuprindă toate astfel de forme izomerice ale acestor compuşi. În compuşii cu Formula I, IA şi IB centerii de asimetrie care sunt prezenţi pot avea toţi, independent unii de ceilalţi, configuraţie (R) sau configuraţie (S). Atunci când legături la carbonul chiral sunt reprezentate ca linii drepte in Formulele structurale din invenţie, se înţelege că ambele configuraţii (R) şi (S) ale carbonului chiral şi prin urmare atât enantiomerii cât şi amestecurile lor sunt cuprinse în Formule. În mod similar, când numele unui compus este expus fără o desemnare chirală pentru un carbon chiral se înţelege că ambele configuraţii (R) şi (S) ale carbonului chiral şi prin urmare enantiomerii, diastereomerii individuali şi amestecurile lor, sunt cuprinse în denumire. Producerea stereoizomerilor specifici sau a amestecurilor lor poate fi identificată în Exemple unde au fost obţinute astfel de stereoizomeri sau amestecuri, dar acestea nu limitează în niciun fel includerea tuturor stereoizomerilor şi amestecurilor acestora în domeniul acestei invenţii.

Invenţia include toţi posibilii enantiomeri şi diastereomeri şi amestecuri a doi sau mai mulţi stereoizomeri, de exemplu amestecuri de enantiomeri şi/sau diastereomeri, în toate rapoartele. Astfel, enantiomerii sunt un obiect al invenţiei în formă pură enantiomeric, atat ca antipozi levorotatori cât şi ca antipozi dextrorotatori, sub formă de racemaţi şi sub formă de amestecuri ale celor doi enantiomeri in toate rapoartele. In cazul izomerismului cis/trans invenţia include atât forma cis cât şi forma trans ca şi amestecuri ale acestor forme în toate rapoartele. Prepararea stereoizomerilor individuali poate fi realizată, dacă se doreşte, prin separarea unui amestec prin metode uzuale, de exemplu prin cromatografie sau cristalizare, prin utilizarea unor materii prime uniforme stereochimic pentru sau prin sinteză stereoselectivă. Opţional se poate realiza o derivatizare inainte de separarea stereoizomerilor. Separarea unui amestec de stereoizomeri se poate realiza intr-o etapă intermediară în timpul sintezei unui compus cu Formula I, IA şi IB sau se poate face pe un produs racemic final. Stereochimia sbsolută poate fi determinate prin cristalografie cu raze X a produşilor cristalini sau a intermediarilor cristalini care sunt derivatizaţi, dacă este necesar, cu un reactiv conţinând un centru stereogenic cu configuraţie cunoscută. Cu excepţia cazului în care este indicat în particular un izomer, o sare, un solvat (incluzând hidraţi) sau o sare solvatată a unui astfel de racemat, enantiomer sau diastereomer, prezenta invenţie include toţi astfel de izomeri, ca şi săruri, solvaţi (incluzând hidraţi) şi săruri solvatate ale unor astfel de racemaţi, enantiomeri, diastereomeri şi amestecuri ale acestora.

"Alchil" înseamnă catene saturate de carbon care pot fi liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora, cu excepţia cazului în care catena carbonată este definită diferit. Alte grupări care au prefixul "alk", cum ar fi alcoxi şi alcanoil, pot fi de asemenea liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora, cu excepţia cazului în care catena carbonată este definită diferit. Exemple de grupări alchil includ metil, etil, propil, izopropil, butil, sec- şi terţ-butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil şi asemenea.

"Aminoalchil" înseamnă catene saturate de carbon care pot fi liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora care sunt substituite cu o grupare amino care poate fi terminală ($-NH_2$) sau internă (-NH-).

Hidroxialchil" înseamnă catene saturate de carbon care pot fi liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora care sunt substituite cu o grupare hidroxil (-OH).

"Diaminoalchil" înseamnă catene saturate de carbon care pot fi liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora care sunt substituite cu două grupări amino ($-NH_2$).

"Dihidroxialchil" înseamnă catene saturate de carbon care pot fi liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora care sunt substituite cu două grupări hidroxil (-OH).

"Hidroxiaminoalchil" înseamnă catene saturate de carbon care pot fi liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora care sunt substituite cu o grupare hidroxil (-OH) şi o grupare amino ($-NH_2$).

"Alchenil" înseamnă catene carbonate care conţin cel puţin o legătură dublă carbon-carbon care pot fi liniare sau ramificate sau combinaţii ale acestora, cu excepţia cazului in care a fost definit diferit. Exemple de alchenil includ vinil, alil, izopropenil, pentenil, hexenil, heptenil, 1-propenil, 2-butenil, 2-metil-2-butenil şi asemenea.

"Sistem ciclic aromatic" înseamnă un sistem ciclic aromatic monociclic, biciclic sau triciclic sau un sistem ciclic conţinând 5-14 atomi ciclici, în care cel puţin unul dintre cicluri este aromatic. Termenul poate fi utilizat pentru a descrie un ciclu carbociclic condensat cu o grupare aril. De exemplu, un cicloalchil cu 5-7 atomi poate fi condensat prin doi atomi adiacenţi din ciclu la un heteroaril cu 5-6 atomi care conţine 1, 2, sau 3 heteroatomi în ciclu selectaţi dintre N, O şi S. In alt exemplu, un ciclu heteromonociclic este condensat prin doi atomi din ciclu la un fenil sau heteroaril cu 5-6 atomi conţinând 1, 2, sau 3 heteroatomi selectaţi dintre N, O şi S. În cazul unui ciclu heteromonociclic care conţine unu sau mai mulţi atomi de N, N poate fi sub forma unei amine cuaternare. In anumite variante, un atom de N din ciclu poate fi sub forma unui N-oxid.

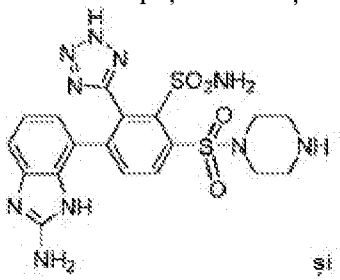
"Aril" înseamnă un ciclu carbociclic aromatic monociclic, biciclic sau triciclic sau un sistem ciclic conţinând 5-14 atomi de carbon, în care cel puţin unul dintre cicluri este aromatic. Exemple de aril includ fenil şi naftil. Într-o variantă a prezentei invenţii, arilul este fenil.

"Cicloalchil" înseamnă un ciclu carbociclic saturat monociclic, biciclic sau cu punte care are un număr specificat de atomi de carbon. Exemple de cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, indanil, 1,2,3,4-tetrahidronaftil şi asemenea. Într-o variantă a prezentei invenţii, cicloalchilul este selectat dintre: ciclopropan, ciclobutan, ciclopentan şi ciclohexan.

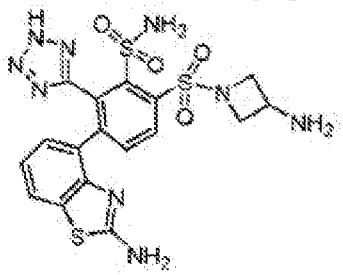
"Cicloalchenil" înseamnă un ciclu carbociclic nonaromatic monociclic sau biciclic conţinând cel puţin o legătură dublă. Exemple de cicloalchenil includ ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil, ciclooxtenil şi asemenea.

"Cicloheteroalchil" sau "heterocicloalchil" înseamnă un ciclu carbociclic saturat sau partial nesaturat, nearomatic, monociclic, biciclic (incluzand spirociclic) sau un ciclu carbociclic cu punte sau un sistem ciclic cuprinzând 3 până la circa 11 atomi ciclici, conţinând cel puţin un heteroatom in ciclu selectat dintre N, S şi O şi restul atomilor ciclici sunt atomi de carbon. Atomul de azot sau sulf al heterocicloalchilului poate fi opţional oxidat la N-oxid, S-oxid sau S-dioxid corespunzător. O grupare heterocicloalchil poate fi alăturată printr-un atom de carbon din ciclu sau un atom de azot din ciclu, cu excepţia cazului în care se specifică diferit. Ciclul cicloheteroalchil poate fi substituit la carbonii ciclului şi/sau la azoţii ciclului. Într-o variantă, o grupare heterocicloalchil este monociclică şi are de la circa 3 până la circa 7 atomi ciclici (o grupare "heterocicloalchil monociclică cu 3 până la 7 atomi"). În altă variantă, o grupare heterocicloalchil este monociclică şi are de la circa 4 până la circa 7 atomi ciclici (o grupare "heterocicloalchil monociclică cu 4 până la 7 atomi"). În alte variante, gruparea heterocicloalchil este biciclică şi are 7-10 atomi ciclici, 8-10 atomi ciclici sau 9 sau 10 atomi ciclici (o grupare "heterocicloalchil biciclică cu 9 sau 10 atomil"). În încă altă variantă, o grupare heterocicloalchil este monociclică şi are 5 sau 6 atomi ciclici. Într-o variantă, o grupare heterocicloalchil este monociclică. În altă variantă, o grupare heterocicloalchil este biciclică. În sistemul ciclic nu sunt prezenţi atomi de oxigen şi/sau sulf adiacenţi. Exemple de cicloheteroalchil includ tetrahidrofuran, piperazină piperidină, morfolină, oxetan, tetrahidropiran, indolinil, izoindolinil, azabiciclooctan, hexahidrofuro[3,2-b]furan şi 2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furan. Acolo unde ciclul sau sistemul ciclic conţine unu sau mai mulţi atomi de azot, azotul poate fi sub formă de amină cuarternară.

Aşa cum a fost utilizat aici, un "heterocicloalchil legat prin azot " se referă un heterocicloalchil conţinând azot care este legat la restul compusului printr-o legătură sulf-azot la un linker SO_2, care este conectat la ciclul de bază cu 6 atomi conţinând X_1 şi X_2. De exemplu, următorii compuşi din invenţie conţin un heterocicloalchil legat prin azot:

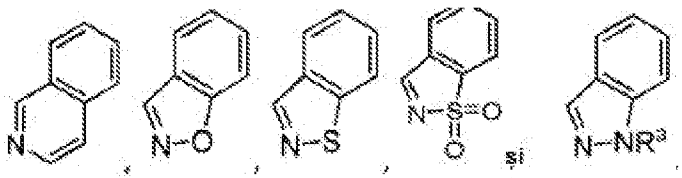


şi



Un heterocicloalchil legat prin azot poate fi un ciclu monociclic cu 4-6 atomi, care poate conţine 0, 1 sau 2 heteroatomi suplimentari în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S sau un ciclu biciclic cu 7 până la 10 atomi cu 0, 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari în ciclu selectaţi dintre N, O şi S. Un heterocicloalchil biciclic legat prin azot poate fi cu punte, condensat sau spirociclic. Un heterocicloalchil legat prin azot poate fi substituit opţional cu unu până la trei substituenţi aşa cum au fost definiţi mai sus.

"Heteroaril" înseamnă un ciclu monociclic, biciclic sau triciclic sau un sistem ciclic conţinând 5-14 atomi de carbon şi conţinând cel puţin un heteroatom în ciclu selectat dintre N, S (incluzând SO şi SO_2) şi O, în care cel puţin unul dintre ciclurile conţinând heteroatom este aromatic. In cazul unui sistem ciclic heteroaril in care unu sau mai multe dintre cicluri sunt saturate şi conţin unu sau mai mulţi atomi de N, N oiate fi sub formă de amină cuarternară. Exemple de heteroaril includ pirolil, izoxazolil, izotiazolil, pirazolil, piridil, oxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, furanil, triazinil, tienil, pirimidil, piridazinil, pirazinil, benzizoxazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, benzopirazolil, benzofuranil, benzotiofenil (incluzand S-oxid şi dioxid), benzotriazolil, furo(2,3-b)piridil, chinolil, indolil, izochinolil, chinazolinil, dibenzofuranil, şi asemenea. Exemple de cicluri heteroaril biciclice includ:



şi

"Halogen" include fluor, clor, brom şi iod.

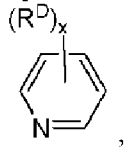
"Oxo" inseamnă un atom de oxigen conectat la alt atom printr-o legătură dublă şi poate fi reprezentat "=O".

Acolo unde în compus este prezentă o amină, atomul de N atom poate fi opţional sub forma unei amine cuaternare având una sau mai multe substituţii suplimentare adecvate, aşa cum a fost descris suplimentar aici.

Când orice atom din ciclu se specifică ca fiind substituit opţional cu sau, într-o formă specificată, de exemplu, S substituit cu grupări oxo, sau N sub forma unui N-oxid, aceasta nu exclude substituirea oricărui atom din ciclu cu ceilalţi substituenţi optionali listaţi atunci când nu sunt substituiţi cu grupări oxo sau sub formă de N-oxid.

Când orice variabilă (de exemplu, n, Ra, Rb, etc.) apare mai mult de o dată în orice constituent sau in Formula I, IA, sau IB, definirea sa la fiecare apariţie este independentă de definirea sa la fiecare altă apariţie. De asemenea, combinaţii de substituenţi şi/sau variabile sunt permisibile numai dacă astfel de combinaţii conduc la compuşi stabili.

O linie ondulată ~~~~, aşa cum a fost utilizată aici indică un punct de ataşare la restul compusului. Linii trasate intr-un sistem ciclic, de exemplu:



, indică că legătura poate fi ataşată la orice atom substituibil din ciclu.

Conform nomenclaturii standard utilizată în toată această descriere, porţiunea terminală a catenei laterale desemnate este descrisă ultima, precedată de funcţionalitate adiacentă către punctul de ataşare.

La alegerea compuşilor din prezenta invenţie, un specialist în domeniu va recunoaşte că diverşii substituenţi, adică, R^1, R^A, etc., urmează a fi selectaţi în conformitate cu principiile bine cunoscute ale conectivităţii şi stabilităţii structurilor chimice.

Termenul "substituit" trebuie considerat ca incluzând grade multiple de substituţie cu un anumit substitutent. Acolo unde sunt descrişi sau revendicaţi radicali substituenţi multipli, compusul substituit poate fi substituit independent cu unu sau mai mulţi dintre radicali substituenţi descrişi sau revendicaţi, unici sau plurali. Prin substituit independent se înţelege că substituenţii (doi sau mai mulţi) pot fi aceeaşi sau diferiţi.

În compuşii cu Formula I, IA sau IB, atomii pot prezenta concentraţia lor izotopică naturală sau unu sau mai mulţi atomi pot fi îmbogăţiţi artificial într-un izotop particular care are acelaşi număr atomic, dar o masă atomică sau număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă care se găseşte predominant în natură. Prezenta invenţie se înţelege că include toate variantele izotopice adecvate ale compuşilor cu Formula I, IA sau IB. De exemplu, diferite forme izotopice ale hidrogenului (H) includ protiu (^{1}H) şi deuteriu (^{2}H sau D). Protiu este izotopul predominant al hidrogenului care se găseşte în natură. Îmbogăţirea în deuteriu poate conferi anumite avantaje terapeutice, cum ar fi mărirea timpului de înjumătăţire în *vivo* sau reducerea necesarului de dozare, sau poate asigura un compus util ca standard pentru caracterizarea unor probe biologice. Compuşii cu Formula I, IA sau IB îmbogăţiţi isotopic pot fi preparaţi fără experimentare nejustificată prin tehnici convenţionale bine cunoscute celor specializaţi în domeniu sau prin procedee analoage celor descrise în Schemele şi Exemplele de aici utilizând reactivi îmbogăţiţi izotopic adecvaţi şi/sau intermediari.

Cu excepţia cazului în care s-a afirmat expres contrar intr-un context particular, oricare dintre diversele cicluri ciclice şi variabilele cu sisten ciclic sau substituenţi descrişi aici pot fi ataşaţi la restul compusului la oricare atom al ciclului (adică, orice atom de carbon sau orice heteroatom) cu condiţia să rezulte un compus stabil.

Cu excepţia cazului în care s-a afirmat expres contrar, toate intervalele enumerate aici sunt inclusive. De exemplu, un ciclu heteroaromatic descris drept conţinând de la "1 până la 4 heteroatomi" înseamnă că ciclul poate conţine 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi. Trebuie înţeles de asemenea că orice interval citat aici include în domeniul său toate subintervalele din acest interval. Astfel, de exemplu, un ciclu heterociclic descris drept conţinând de la "1 până la 4 heteroatomi" se intenţionează să includă ca aspecte ale sale, cicluri heterociclice conţinând 2 până la 4 heteroatomi, 3 sau 4 heteroatomi, 1 până la 3 heteroatomi, 2 sau 3 heteroatomi, 1 sau 2 heteroatomi, 1 heteroatom, 2 heteroatomi, 3 heteroatomi şi 4 heteroatomi. Similar, C_1-C_6 cand este utilizat cu o catenă, de exemplu o catenă alchil, înseamnă că, catena poate conţine 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Acesta include de asemenea toate intervalele conţinute în acestea incluzand C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_3-C_6, C_4-C_6, C_5-C_6 şi toate celelalte combinaţii posibile.

Un compus "stabil" este un compus care poate fi preparat şi izolat şi a cărui structură şi proprietăţi rămân sau pot fi făcute să rămână în esenţă neschimbate pentru o perioadă de timp suficientă pentru a permite utilizarea compusului pentru scopurile descrise aici (de exemplu,

administrare terapeutică la un subiect). Compuşii din prezenta invenţie se limitează la compuşi stabili cuprins de Formulele I, IA şi IB.

Termenul "compus" se referă la compus şi, în anumite variante, în măsura în care aceştia sunt stabili, la orice hidrat sau solvat a acestuia. Un hidrat este compusul complexat cu apă şi un solvat este compusul complexat cu un solvent organic.

Aşa cum a fost indicat mai sus, compuşii din prezenta invenţie pot fi folosiţi sub formă de săruri acceptabile farmaceutic. Cei specializaţi în domeniu vor recunoaşte acele situaţii în care compuşii din invenţie pot forma săruri. Termenul "sare acceptabilă farmaceutictic" se referă la o sare (incluzând o sare internă cum ar fi un amfion) care posedă eficacitate similară cu compusul de bază şi care nu este nedorită din punct de vedere biologic sau în alt mod (de exemplu, nu este nici toxică, nici dăunătoare în alt mod celui care o primeşte). Astfel, o variantă a invenţiei oferă săruri acceptabile farmaceutic ale compuşilor din invenţie. Termenul "săruri", aşa cum a fost folosit aici, semnifică oricare dintre următoarele săruri acide formate cu acizi anorganici şi/sau organici, ca şi săruri bazice formate cu baze anorganice şi/sau organice. Sărurile compuşilor din invenţie se pot forma prin metode cunoscute celor specializaţi în domeniu, de exemplu, reacţionând un compus din invenţie cu o cantitate de acid sau bază, cum ar fi o cantitate echivalentă, într-un mediu cum ar fi unu în care sarea precipită sau în mediu apos, urmat de liofilizare.

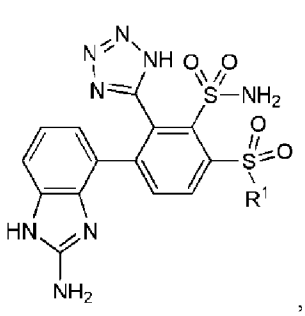
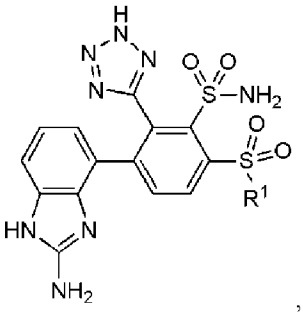
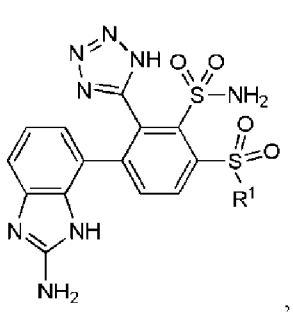
Sărurile de adiţie de acid exemplificatoare includ acetaţi, ascorbaţi, benzoaţi, benzensulfonaţi, bisulfaţi, boraţi, butiraţi, citraţi, camforaţi, camforsulfonaţi, fumaraţi, clorhidraţi, bromhidraţi, iodhidrat, lactaţi, maleaţi, metansulfonaţi ("mesilaţi"), naftalensulfonaţi, nitraţi, oxalaţi, fosfaţi, propionaţi, salicilaţi, succinaţi, sulfaţi, tartaraţi, tiocianaţi, toluensulfonaţi (cunoscuţi de asemenea drept tosilaţi) şi asemenea. Alţi acizi care sunt consideraţi în general adecvaţi pentru formarea de săruri utile din punct de vedere farmaceutic din compuşi farmaceutici bazici sunt discutaţi, de exemplu, de P. Stahl şi colab, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge şi colab, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson şi colab., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; şi în The Orange Book (Food & Drug Administrare, Washington, D.C. pe site-ul lor web).

Sărurile bazice eximplificatoare includ săruri de amoniu, săruri de metal alcalin cum ar fi săruri de sodiu, litiu şi potasiu, săruri de metal alcalino pământos cum ar fi săruri de calciu şi magneziu, săruri cu baze organice (de exemplu, amine organice) cum ar fi diciclohexilamină, t-butil amină, colină şi săruri cu aminoacizi cum ar fi arginină, lizină şi asemenea. Grupările care conţin azot bazic pot fi cuaternarizate cu agenţi cum ar fi halohenuri de alchil (de exemplu, cloruri, bromuri şi ioduri de metil, etil şi butil,), dialchilsulfaţi (de exemplu, dimetil, dietil şi dibutil sulfaţi), halogenuri cu catena lungă (de exemplu, cloruri, bromuri şi ioduri de decil, laurl şi stearil), halohenuri de aralchil (de exemplu, bromuri de benzil şi fenetil) şi altele.

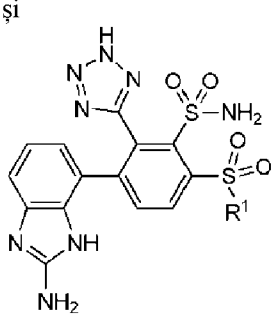
Toate astfel de săruri cu acid şi săruri cu baze se intenţionează să fie săruri acceptabile farmaceutic din domeniul invenţiei şi toate sărurile cu acid şi cu baze sunt considerate echivalente cu formele libere ale compuşilor corespunzătoare pentru scpul invenţiei.

In plus, cand un compus din invenţie conţine atât un radical bazic, cum ar fi, dar nelimitat la, o alifatică primară, secundară, terţiară sau ciclică, o amină aromatică sau heteroaril, piridină sau imidazol, şi un radical acid, cum ar fi, dar nelimitat la, tetrazol sau acid carboxilic, se pot forma amfioni ("săruri interne") şi sunt incluşi în termenii "săruri" aşa cum a fost utilizat aici. Se înţelege că anumiţi compuşi din invenţie pot exista în formă de amfioni, având atât centri anionici cât şi cationici în acelaşi compus şi o sarcină netă neutră. Astfel de amfioni sunt incluşi în invenţie.

Compuşii cu Formula I, IA şi IB pot exista ca tautomeri cu interconvertire rapidă cu diferite puncte de ataşare a hidrogenului însoţite de una sau mai multe deplasări de legături duble. Tautomerii individuali ca şi amestecurile lor sunt acoperiţi de prezenta invenţie. Raportul dintre formele tautomere va varia în funcţie de condiţii. După cum este bine cunoscut unui specialist în domeniu, astfel de compuşi pot fi reprezentaţi şi numiţi în diferite moduri. De exemplu, următoarele structuri reprezentate mai jos prezintă moduri diferite în care poate fi reprezentat un compus ilustrativ din invenţie:


,

,

,

şi



Se înţelege că toate formele tautomere posibile ale compuşilor cu Formula I, IA şi IB sunt considerate ca făcând parte din domeniul prezentei invenţii, ca şi amestecurile lor. În plus, se înţelege că în timp ce numai una dintre respectivele forme tautomere ale fiecărui compus exemplificat şi din fiecare variantă a invenţiei poate fi reprezentată în descriere şi în revendicările anexate, o astfel de reprezentare include referire la toate formele tautomere ale respectivilor compuşi, care sunt incluşi în domeniul invenţiei.

Aşa cum a fost arătat mai sus, prezenta invenţie include compoziţii farmaceutice cuprinzand un compus cu Formula I, IA sau IB din prezenta invenţie, opţional unu sau mai multe alte componente active (de exemplu, un antibiotic β-lactamic) şi un purtător acceptabil farmaceutic. Caracteristicile purtătorului vor depinde de calea de administrare. Prin "acceptabil farmaceutic" se înţelege că ingredientele compoziţiei farmaceutice trebuie să fie compatibile unul cu celălalt, nu interferează cu eficacitatea ingredientelor active şi nu sunt nocive (de exemplu, toxice) pentru cel care le primeşte. Astfel, compoziţiile conform invenţiei pot conţine, în afară de inhibitor, diluanţi, umpluturi, săruri, tampoane, stabilizatori, solubilizatori şi alte materiale bine cunoscute in domeniu.

De asemenea, aşa cum a fost arătat mai sus, prezenta invenţie include un compus cu Formula I, IA sau IB, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuiaa, în combinaţie cu un antibiotic β-lactamic şi opţional cu un inhibitor de DHP, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unei infecţii bacteriene la un subiect. Termenul "subiect" (sau, alternativ, "pacient") aşa cum a fost utilizat aici se referă la un animal, preferabil un mamifer, şi în particular un om sau un animal care nu este uman incluzând animale din gospodărie şi animale domestice incluzând, dar nelimitat la, vite, cai, oi, porci, capre, iepuri, pisici, câini, şi alte mamifere care au nevoie de tratament. Intr-o variantă selectată, subiectul este un om. În variante selectate, subiectul a făcut obiectul tratamentului, observării sau experimentului. Termenul "administrare" şi variantele acesteia (de exemplu, "administrând" un compus) cu referire la un compus cu Formula I, IA sau IB înseamnă furnizarea compusului sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, la un individ care are nevoie de tratament. Cand un compus sau o sare a acestuisa este furnizat in combinaţie cu unu sau mai mulţi alţi agenţi activi (de exemplu, un antibiotic carbapenem sau un inhibitor de DHP sau ambii), "administrare" şi variantele sale se înţelege că includ fiecare prezenţa compusului sau a sării sale şi a celorlalţi agenţi în acelaşi timp sau la momente diferite. Când agenţii dintr-o combinaţie se administrează în acelaşi timp, aceştia pot fi administraţi împreună într-o singură compoziţie sau aceştia pot fi administraţi separat. Se înţelege că o "combinaţie" de agenţi activi poate fi o singură compoziţie conţinând toţi agenţi activi sau compoziţii multiple conţinând fiecare unu sau mai mulţi agenţi activi. În cazul a doi agenţi activi o combinaţie poate fi fie o singură compoziţie care cuprinde ambii agenţi, fie două compoziţii separate cuprinzând fiecare unul dintre agenţi; în cazul a trei agenţi activi o combinaţie poate fi fie singură compoziţie care cuprinde toţi cei trei agenţi, trei compoziţii separate cuprinzând fiecare unul dintre agenţi sau două compoziţii dintre care una cuprinde doi dintre agenţi şi cealaltă cuprinde al treilea; şi aşa mai departe.

Compoziţiile şi combinaţiile din prezenta invenţie sunt administerate în mod adecvat în cantităţi eficiente. Termenul "cantitate eficientă", atunci când este utilizat cu un inhibitor de β-lactamază (incluzând un inhibitor de DHP), înseamnă cantitatea de compus activ suficientă pentru a inhiba β-lactamaza şi prin aceasta provoacă rspunsul care este căutat (adică, o "cantitate eficientă pentru inhibare") intr-o celulă, ţesut, sistem, animal sau om. Într-o variantă, cantitatea eficientă este o "cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic" pentru atenuarea simptomelor bolii sau afecţiunii care se tratează (de exemplu, vindecarea afecţiunilor asociate cu infecţie bacteriană şi/sau rezistenţă bacteriană la medicament) în combinaţie cu un antibiotic β-lactamic. În altă variantă, cantitatea eficientă este o ""cantitate eficientă din punct de vedere profilactic" pentru profilaxia simptomelor bolii sau afecţiunii care se previne. Când compusul activ (adică, ingredient activ) este administrat ca sare, referirea la cantitatea de ingredient activ s face la forma de acid liber sau bază liberă a compusului. O "cantitate eficientă" dintr-un antibiotic β-lactamic este o cantitate suficientă pentru a atenua simptomele bolii sau efecţiunii care se tratează (de exemplu, vindecarea afecţiunilor asociate cu infecţie bacteriană şi/sau rezistenţă bacteriană la medicament).

Administrarea unei compoziţii din prezenta invenţie se face adecvat parenteral, oral, sublingual, transdermic, local, intranazal, intratraheal, intraocular sau intrarectal, in care compoziţia este formulată adecvat pentru administrare pe calea selectată utilizând metode de formulare bine cunoscute in domeniu, incluzând, de exemplu, metodele pentru prepararea şi administrarea formulărilor descrise în capitolele 39, 41, 42, 44 şi 45 în Remington - The Scienceandi Practice of Pharmacy, ediţia a 21-una, 2006. Intr-o variantă, compuşii din invenţie sunt administraţi intravenos într-un mediu spitalicesc. În altă variantă, administrarea este orală sub forma unei tablete sau capsule sau asemenea. Când se administează sistemic, o compoziţie terapeutică este administrate adecvat, de exemplu, într-o doză suficientă pentru a ajunge la un nivel de inhibitor în sânge de cel puţin circa 1 μg/mL, şi într-o variantă suplimentară de cel puţin circa 10 μg/mL şi cel puţin circa 25 μg/mL. Pentru administrare localizată, pot fi eficiente concentraţii mult mai scăzute decât aceasta şi pot fi tolerate concentraţii mult mai mari.

Administrarea intravenoasă a unui compus din invenţie poate fi făcută reconstituind o formă de pulbere a compusului cu un solvent acceptabil. Solvenţii adecvaţi includ, de exemplu, soluţii saline (de exemplu, soluţie injectabilă 0,9% de clorură de sodiu şi apă sterilă (de exemplu, apă sterilă pentru injectare, apă bacteriostatică pentru injectare cu metilparaben şi propilparaben, apă bacteriostatică pentru injectare cu 0,9% alcool benzilic). Forma de pulbere a compusului poate fi opţinută prin iradiere gama a compusului sau prin liofilizarea unei soluţii a compusului, după care pulberea poate fi păstrată (de exemplu, intr-o fiolă etanşă) la sau sub temperatura camerei până când este reconstituită. Concentraţia compusului in soluţia IV reconstituită poate fi, de exemplu, intr-un interval de la circa 0,1 mg/mL până la circa 20 mg/mL.

Este de asemenea descrisă o metodă pentru inhibarea dezvoltării bacteriene care cuprinde administrarea la o cultură de celule bacteriene sau la o cultură de celule, ţesut sau organism infectat bacterian a unei cantităţi eficiente pentru inhibare dintr-un compus cu Formula I. Este de asemenea descrisă o metodă de inhibare a dezvoltării bacteriene tocmai descrise, în care compusul din prezenta invenţie folosit în aceasta este un compus din una dintre variantele, sub-variantele sau clasele descrise mai sus. Compusul poate fi utilizat opţional sub forma unei sări acceptabile farmaceutic. Metoda poate implica administrarea unui compus cu Formula I, IA sau IB la o cultură celulară experimentală în vitro pentru a preveni dezvoltarea bacteriilor rezistente la β-lactamă. Metoda poate implica alternativ administrarea unui compus cu Formula I, IA sau IB la un animal, incluzand un om, pentru a preveni dezvoltarea bacteriilor rezistente la β-lactamă în vivo. În aceste cazuri, compusul cu Formula I, IA sau IB este în mod obişnuit coadministrat cu un antibiotic β-lactamic.

Compuşi din invenţie pot fi folosiţi pentru tratamentul, profilaxia sau inhibarea dezvoltării bacteriene sau a infecţiilor cauzate de bacterii care sunt rezistente la antibiotice β-lactamice în combinaţien cu un antibiotic β-lactamic. Mai particular, bacteriile pot fi specii pozitive la metalo-β-lactamază care sunt foarte rezistente la antibiotice β-lactamice. Termenii "slab rezistent" şi "foarte rezistent" sunt înţeleşi bine de cei specializaţi în domeniu (vezi, de exemplu, Payne şi colab., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 38:767-772 (1994); Hanaki şi colab., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30:11.20-11.26 (1995)). Pentru scopul acestei invenţii, speciile bacteriene care sunt foarte rezistente la imipenem sunt cele faţă de care MIC al imipenem este >16 μg/mL şi speciile bacteriene care sunt slab rezistente la imipenem sunt cele faţă de care MIC al imipenem este >4 μg/mL.

Compuşii din invenţia pot fi utilizaţi în combinaţie cu agenţi antibiotici pentru tratamentul infecţiilor cauzate de specii care produc β-lactamază Clasa B, în afară de acele infecţii care sunt incluse in spectrul antibacterian al agentului antibiotic. Exemple de bacterii care produc metalo-β-lactamază Clasa B sunt *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Enterobacter*

cloacae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxitoca, Escherichia coli, Serratia marcescens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter asburiae, Citrobacter freundii, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Providencia rettgeri şi *Acinetobacter baumannii.*

În general este avantajos să se utilizeze un compus cu Formula I, IA sau IB în amestec sau impreună cu un antibiotic carbapenem, penicilină, cefalosporină sau alt β-lactamic sau un promedicament al acestuia. Este avantajos să se utilizeze un compus cu Formula I, IA sau IB în combinaţie cu unu sau mai multe antibiotice β-lactamice din cauza proprietăţilor inhibitorii ale β-lactamazei din clasa B. De asemenea este avantajos să se utilizeze un compus cu Formula I, IA sau IB în combinaţie cu unu sau mai mulţi inhibitori de β-lactamază Clasa A, C, şi D pentru a limita suplimentar susceptabilitate β-lactamei. Aşa cum a fost deja notat, compusul cu Formula I, IA sau IB şi antibioticul β-lactamic se pot administra separat (în acelaşi timp sau la momente diferite) sau sub forma unei singure compoziţii conţinând ambele ingrediente active.

Carbapenemii, penicilinele, cefalosporinele şi alte antibiotice β-lactamice adecvate pentru utilizare in prezenta invenţie le includ atât pe cele cunoscute că prezintă instabilitate la sau sau că sunt in alt mod susceptibile la β-lactamaze clasa B.

Când compuşii cu Formula I, IA sau IB sunt combinaţi cu un antibiotic carbapenem, poate fi combinat de asemenea un inhbitor de dehidropeptidase (DHP). Mulţi carbapenemi sunt susceptibili la atacul unei enzime renale cunoscută ca DHP. Acest atac sau degradare poate reduce eficacitatea agentului antibacterian carbapenem. Inhibitorii de DHP şi utilizarea lor cu carbapenemi sunt descrişi în, de exemplu, brevetele U.S. nr. 4.539.208; 4.616.038; 4.880.793; şi 5.071.843. Un inhibitor preferat de DHP este acid 7-(L-2-amino-2-carboxietiltio)-2-(2,2-dimetilciclopropan- carboxamido)-2-heptenoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Carbapenemii adecvaţi pentru coadministrare cu compuşii din prezenta invenţie includ imipenem, ertapenem, meropenem, biapenem, acid (4R, 5S, 6S)-3-[3S, 5S)-5-(3-carboxifenil-carbamoil)pirolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilic, (1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(((carbamoilmetil)-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]oct-1-il)-etil(1,8-naftosultam)metil)-6-[1(R)-hidroxietil]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxilat clorură, BMS181139 (acid [4R-[4α,5β,6β(R*)]]-4-[2-[(aminoiminometil)amino]etil]-3-[(2-cianoetil)tio]-6-(1-hidroxietil)-7-oxo-1-azabiciclo [3.2.0]hept-2-en-2-carboxilic), BO2727 (acid [4R-3[3S*,5S*(R*)], 4α,5β,6β(R*)]]-6-(1-hidroxietil)-3-[[5-[1-hidroxi-3-(metilamino)propil]-3-pirolidinil]tio]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilic monoclorhidrat), E1010 (acid (1R,5S,6S)-6-[1(R)-hidroximetil]-2-[2(S)-[1(R)-hidroxi-1-[pirolidin-3(R)-il]metil]pirolidin-4(S)-ilsulfanil]-1-metil-1-carba-2-penem-3-carboxilic clorhidrat) şi S4661 (acid (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(sulfamoilaminometil)pirolidin-3-il]tio-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-carbapen-2-em-3-carboxilic), (1S,5R,6S)-1-metil-2-{7-[4-(aminocarbonil metil)-1,4-diazoniabiciclo(2.2.2)octan-1-il]-metil-fluoren-9-on-3-il}-6-(1R-hidroxietil)-carbapen-2-em-3 carboxilat clorură.

Penicilinele adevate pentru coadministrare cu compuşii din prezenta invenţie includ benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, carbenicilină, azidocilină, propicilină, ampicilină, amoxicilină, epicilină, ticarcilină, ciclacilină, pirbenicilină, azlocilină, mezlocilină, sulbenicilină, piperacilină şi alte peniciline cunoscute. Penicilinele pot fi utilizate sun formă de promedicamente ale acestora; de exemplu ca esteri hidrolizabili *in vivo*, de exemplu esterii acetoximetil, pivaloiloximetil, α-etoxicarboniloxi-etil şi ftalidilde ampicilină, benzilpenicilină şi amoxicilină; ca aducţi cu aldehide sau cetone ai penicilinelor conţinând o catenă laterală 6-α-aminoacetamido (de exemplu hetacilină, metampicilină şi derivaţi analogi de amoxicilină); şi ca esteri de carbenicilină şi ticarcilină, de exemplu α-esterii fenil şi indanil.

Cefalosporinele adecvate pentru coadministrare cu un compus din prezenta invenţie includ cefatrizină, cefaloridină, cefalotin, cefazolin, cefalexin, cefacetril, cefapirin, cefamandol nafat, cefradină, 4-hidroxicefalexin, cefaloglicin, cefoperazonă, cefsulodin, ceftolozan, ceftazidimă, cefuroximă, cefmetazol, cefotaxim, ceftriaxon, cefipim şi alte cefalosporine cunoscute toate acestea putând fi utilizate sub formă de promedicamenete.

Antibioticele β-lactamice, altele decât peniciline şi cefalosporine, care se pot coadministra cu compuşii din prezenta invenţie includ aztreonam, latamoxef (MOXALACTAM) şi alte antibiotice β-lactamice cunoscute cum ar fi carbapenemi cum ar fi imipenem, ertapenem, meropenem sau acid (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carboxifenilcarbamoil)pirolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo [3.2.0]hept-2-en-2-carboxilic, toate acestea putand fi utilizate sub formă de promedicamenete.

Intr-o variantă, antibioticul coadministrat cu un compus din prezenta invenţie este selectat din grupa constând din imipenem, ertapenem, meropenem şi acid (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carboxifenilcarbamoil)pirolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilic.

În altă variantă, antibioticul coadministrat cu un compus din prezenta invenţie este selectat din grupa penicilinelor constând din ampicilină, amoxicilină, carbenicilină, piperacilină, azlocilină, mezlocilină şi ticarcilină. Astfel de peniciline pot fi utilizate opţional sub forma sărurilor lor acceptabile farmaceutic, de exemplu sărurile lor de sodiu. Ampicilina sau amoxicilina se pot folosi alternativ sub formă de particule fine ale formei amfionice (în general ca ampicilină trihidrat sau amoxicilină trihidrat) pentru utilizare într-o suspensie injectabilă sau infuzabilă. Într-un aspect al acestei variante, penicilina coadministrată cu un compus din prezenta invenţie este amoxicilină, opţional sub forma sărurii sale de sodiu sau de trihidrat.

În altă variantă, antibioticul coadministrat cu un compus din prezenta invenţie este selectat din grupa cefalosporinelor constand din cefotaxim, ceftriaxon, cefipim şi ceftazidimă, care sunt utilizate opţional sub forma sărurilor lor acceptabile farmaceutic, de exemplu sărurile lor de sodiu.

In anumite variante ale invenţiei, compuşii din invenţie se pot utiliza în combinaţie cu inhibitori de serin-β-lactamază (care pot inhiba beta lactamaze clasa A, C, D) În afară de antibiotice β-lactamice. Inhibitorii de serin-β-lactamază include, dar fără a se limita la, avibactam, vaborbactam, relebactam, tazobactam şi acid clavulanic.

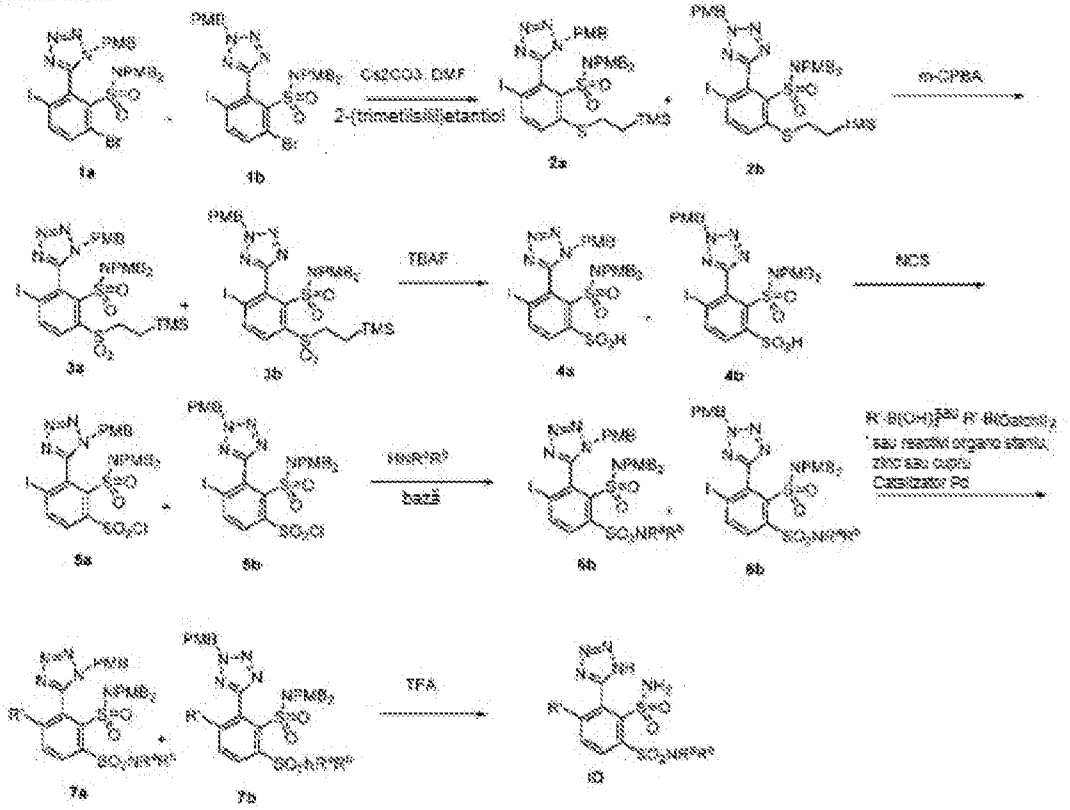
Cand se coadministrează cu un antibiotic β-lactamic, şi opţional cu un inhibitor de β-lactamază, combinaţia compusului din invenţie cu antibioticul poate conferi un efect sinergic. Termenii "efect sinergic" şi "sinergie" indică că efectul produs când două sau mai multe medicamente sunt coadministrate este mai mare decat s-ar preconiza bazat pe efectul produs cand compuşii sunt administraţi individual. Deşi nu se doreşte legarea la teorie, se crede că, compuşii din prezenta invenţie sunt inhibitori de β-lactamază care acţionează pentru a preveni degradarea antibioticelor β-lactamice, prin aceasta mărindu-le eficacitatea şi producând un efect sinergic.

Abrevierile folosite aici includ următoarele: Ac = acetil = $CH_3C(=O)$; AcOH = acid acetic; ACN = MeCN = acetonitril; aq = apos; BH3 DMS = boran dimetilsulfură; BINAP = (2,2'-bi(difenilfosfino)-1,1'-binaftil); BLI = inhibitor de β-lactamază; Bn = benzil; BOC (sau Boc) = *terţ-butil*oxicarbonil; Boc anhidridă = Boc_2O = di-*terţ-butil* dicarbonat; BrettPhos precatalizator generaţia 3 = [(2-Di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) metansulfonat; BPBD = N,N'-{bis(piridin-2-il)benziliden}butan-1,4-diamină; CBZ (sau Cbz) = carbobenzoxi (alternativ, benziloxicarbonil); CH_3CN = acetonitril; CELITĂ = pământ de diatomee; conc. = concentrat; DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-enă; DCM = diclormetan; DEAD = dietil azodicarboxilat ; DIAD = diizopropil azodicarboxilat; DIBAL-H = hidrură de diizobutilaluminu; DIEA = N,N-Diizopropiletilamină; DIPEA = diizopropiletilamină (sau bază Hunig); DMA = dimetilacetamidă; DMAP = 4-dimetilaminopiridină sau N,N-dimetilaminopiridină; DME = 1,2-dimetoxietan; DMF = N,N-dimetilformamidă; DMSO = dimetilsulfoxid; DPPA = difenilfosforil azidă; EA = AcOEt = EtOAc = acetat de etil; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă; Et = etil; EtOH = etanol; HATU = (1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu 3-oxid hexafluorfosfat); hex = hexan; HOAt = 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol; HPLC = cromatografie lichidă de înaltă-performanţă; h sau hr sau hrs = ore; i-Pr = alcool izopropilic; KOAc = acetat de potasiu; LCMS = LC-MS = cromatografie lichidă/spectrometrie de masă; LDA = litiu di-izopropilamidă; mCPBA = acid meta-clorperoxibenzoic; Me = metil; MeCN = acetonitril; MeOH = metanol; MIC = concentraţie inhibitorie minimă; min sau mins = minute; MPLC = cromatografie lichidă la presiunea mediului; Ms = metansulfonil; MsCl = clorură de metansulfonil; n-BuLi = n-butillitiu; NCS = N-Clorsuccinimidă; NIS = N-Iodsuccinimidă; NMP = N-Metil-2-pirolidonă; RMN = rezonanţă magnetică nucleară; PCy3 Pd G2 = precatalizator generaţia a 2-a PCy_3 = Clor[(triciclohexilfosfină)-2-(2'-aminobifenil)]paladiu(II); $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II); PE = Pet. eter = eter de petrol; Ph = fenil; PMB = p-Metoxibenzil; precatalizator PPh_3 generaţia 2 = 2^{nd} PPh3 precatalizator = Clor(trifenilfosfină) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II); prep-HPLC = HPLC preparativă; RBF = balon cu fund rotund; RPLC = cromatografie lichidă cu fază reversată; TC = temp. camerei = temperatura camerei; SFC = cromatografie cu fluid supercritic; SM = materie primă; TBAF = florură de tetrabutilamoniu; tBuXPhos precatalizator generaţia 3= [(2-Di-terţ-butilfosfino-2',4',6'-tiiizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladiu(II) metansulfonat; TEA = trietilamină; TFA = acid trifluoracetic; THF = tetrahidrofuran; TLC = cromatografie în strat subţire; TMS = trimetilsilan; $TMSN_3$ = azidotrimetilsilan; XPhos-Pd-2G sau XPHOS Pd G2 precatalizator sau Xphos precatalizator generaţia 2 = Clor(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II), precatalizator X-Phos aminobifenil paladium clorură.

Compuşii din prezenta invenţie pot fi preparaţi cu uşurinţă conform următoarelor scheme de reacţie şi exemple sau modificări ale acestora, utilizând materii prime uşor accesibile, reactivi şi procedee convenţionale de sinteză. În aceste reacţii este de asemenea posibil să fie utilizate

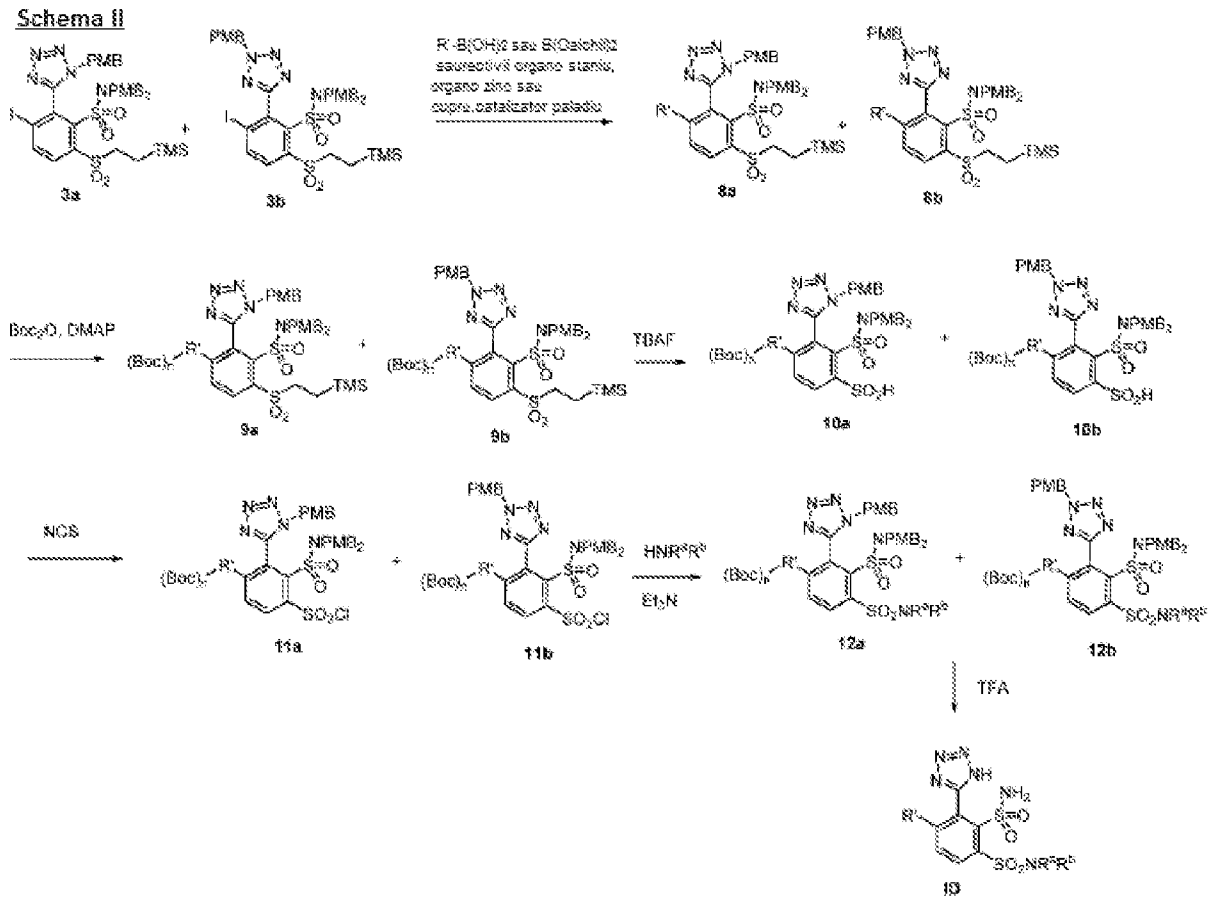
variante cunoscute. Alte metode pentru prepararea compuşilor din invenţie vor fi evidente unui specialist în domeniu în lumina următoarelor scheme de reacţie şi exemple.

Schema I:



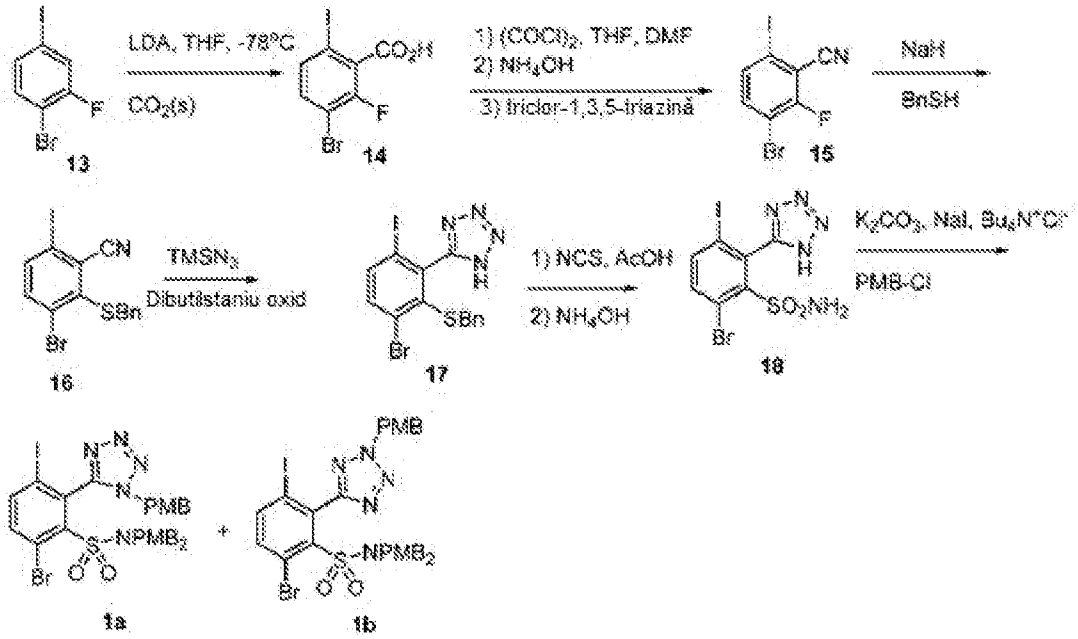
Compuşii sulfonamide din prezenta invenţie, **ID**, pot fi preparaţi conform Schemei generale I. Conform Schemei, intermediarii bromură **1a** şi **1b** pot fi reacţionaţi selectiv la poziţia bromului cu 2(trimetilsilil)etantiol în prezenţa unei baze (cum ar fi carbonat de cesiu) pentru a da sulfurile **2a** şi **2b.** Oxidarea, de exemplu utilizand acid *meta*-clorperoxibenzoic dă sulfonele **3a** şi **3b.** Tratarea cu fluorură de tetrabutilamoniu (TBAF) dă acizii sulfinici corespunzători **4a** şi **4b.** Acizii sulfinici pot fi transformaţi în clorurile de sulfonil corespunzătoare într-o diversitate de moduri, de exemplu prin tratamre cu N-clorsuccinimidă. Tratarea clorurilor de sulfonil **5a** şi **5b** rezultate cu o amină în prezenţa unei baze cum ar fi trietilamină dă sulfonamidele **6a** şi **6b.** Alternativ, acizii sulfinici **4a** şi **4b** pot fi transformaţi direct într-un singur recipient in sulfonamidele **6a** şi **6b** prin reacţie cu N-clorsuccinimidă în prezenţa aminei reactant. Cuplarea mediată de metal, de exemplu utilizând catalizatori de paladiu, cu reactivi acizi alchil, aril, heteroaril sau vinil borici, esteri borici, organostanani, organocupru sau organo zinc dă intermediarii **7a** şi **7b.** Îndepărtarea finală a grupării protectoare PMB poate fi realizată în condiţii acide cum ar fi utilizând TFA în prezenţa optională a unui captator de carbocation, cum ar fi anisol sau trietilsilan, dând compuşii **ID** ţintă.

Schema II



Alternativ, compuşii sulfonamide **ID** pot fi preparaţi conform Schemei II. Conform Schemei, intermediarii iodaţi **3a** şi **3b** sunt supuşi cuplării mediate de metal, de exemplu utilizând catalizatori paladiu, cu reactivi acizi alchil, aril, heteroaril sau vinil borici, esteri borici, organostanani, organocupru sau organo zinc pentru a da intermediarii **8a** şi **8b.** Când R' conţine grupări NH active, acesta poate fi protejat opţional ca *terţ*-butoxicarbamaţi utilizând anhidridă Boc şi o bază cum ar fi 4-dimetilaminopiridină, dând **9a** şi **9b.** Transformarea trimetilsililetansulfonelor în cloruri de sulfonil corespunzătoare poate fi realizată în două etape (aşa cum a fost descris în Schema I) pentru a da **11a** şi **11b.** Cuplarea clorurilor de sulfonil cu amine se poate realiza apoi in prezenţa unei baze (cum ar fi trimetilamină), dând **12a** şi **12b.** În final, îndepărtarea grupării protectoare PMB în condiţii acide, cum ar fi utilizând TFA în prezenţa optională a unui captator de carbocation, cum ar fi anisol sau trietilsilan, dă compuşii **ID** ţintă**.** Din nou, cand intermediarii **12a** şi **12b** conţin o grupare protectoare labilă la acid (cum ar fi *terţ*-butoxicarbonil), îndepărtarea concomitentă a acestei grupări protectoare are loc la îndeprtarea acidă finală a grupărilor PMB. Aceasta se poate face intr-o etapă sau în mod în etape prin tratare cu TFA la termperatura camerei pentru a îndepărta o grupare cum ar fi *terţ*-butoxicarbonil, apoi încălzind cu TFA şi anisol sau tioanisol pentru a îndepărta gruparea PMB.

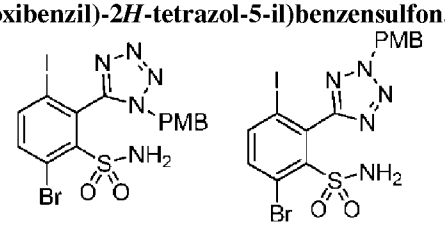
Schema III



Intermediarii 1a şi 1b pot fi preparaţi conform Schemei III. Conform Schemei, fluorura de aril 13 disponibilă comercial poate fi transformată în acidul carboxilic **14** prin tratament cu LDA, urmat de gheaţă uscată. Funcţionalitatea de acid carboxilic poate fi transformatăt în nitrilul **15** corespunzător în moduri numeroase, cunoscute în domeniu. O abordare implică transformarea în clorură acidă, utilizând de exemplu clorură de oxalil, urmată de tratament cu hidroxid de amoniu pentru a da carboxamida şi, în final, deshidratare utilizand de exemplu triclor-1,3,5-triazină, pentru a da nitrilul **15.** Substituţia nucleofilică aromatică fluorurii utilizând benzil mercaptan şi o bază cum ar fi hidrură de sodiu dă sulfura **16.** Nitrilul prezent in **16** poate fi transformat in tetrazolul **17** utilizând una dintre mai multe metods, de exemplu prin tratament cu trimetilsilil azidă şi dibutilstaniu oxid. Transformarea sulfurii de benzil în clorură de sulfonil se poate realiza în mai multe moduri, de exemplu, prin tratament cu N-clor succinimidă în acid acetic. Tratamentul cu hidroxid de amoniu dă apoi sulfonamida **18.** Protejarea concomitentă a tetrazolului şi sulfonamidei pentru a da amestecul de izomeri poziţionali **1a** şi **1b** se poate realiza prin tratament cu exces de clorură de *para*-metoxibenzil în prezenţa unei baze, cum ar fi carbonat de potasiu şi NaI şi clorură de tetrabutilamoniu drept catalizatori. Obişnuit **1a** şi **1b** se utilizează ca amestec de regioizomeri, dar izomerii pot fi separaţi opţional şi se pot utiliza individual în acelaşi mod. În exemplele de mai jos, trebuie înţeles că amestecul de regioizomeri sau regioizomerii individuali se pot utiliza interschimbabil (ocazional, pentru simplitate, este arătat numai un izomer).

Exemplul de referinţă 1

6-brom-3-iod-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă şi 6-brom-3-iod-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă



Etapa A: acid 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoic

Intr-un balon cu fund rotund cu 3 gâturi, de 2000 mL, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot a fost plasată o soluţie de $(i\text{-}Pr)_2NH$ (40,4 g, 400,00 mmoli, 1,20 echiv.) in THF (400 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de n-butil litiu (146 mL, 1,10 echiv.) în picătură cu agitare la -20°C pe timp de 30 minute. La aceasta s-a adăugat o soluţie de 1-brom-2-fluor-4-iodbenzen (100 g, 332,34 mmoli, 1,00 echiv.) în THF (600 mL) în picătură cu agitare la -78°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 90 minute la -78°C. Amestecul de reacţie a fost apoi turnat peste 1,5 L de gheaţă uscată. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu

2000 mL de hidroxid de sodiu apos (4 M), apoi a fost spălat cu 2 x 800 mL de eter. Soluţia apoasă a fost ajustată la pH 2 cu HCl (2 M), apoi a fost extrasă cu 3 x mL acetat de etil. Straturile organice au fost combinate, s-au spălat cu 3 x 500 mL de apă, s-au uscat şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu.

Etapa B: clorură de 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoil

Intr-un balon cu fund rotund de 3000 mL s-au plasat acid 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoic (235 g, 681,35 mmoli, 1,00 echiv.) şi clorură de tionil (1175 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 80°C intr-o baie de ulei. Amestecul rezultat a fost răcit şi s-a concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu.

Etapa C: 3-brom-2-fluor-6-iodbenzamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 10000 mL cu 4 gâturi a fost plasată o soluţie de NH_4OH (840 g) în THF (2000 mL), urmată de adăugarea unei soluţii de clorură de 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoil (223 g, 614 mmoli, 1,00 echiv.) în THF (2460 mL) în picătură cu agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 60 minute la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu.

Etapa D: 3-brom-2-fluor-6-iodbenzonitril

Intr-un balon cu fund rotund de 10000 mL cu 4 gâturi a fost plasată o soluţie de 3-brom-2-fluor-6-iodbenzamidă (223 g, 648 mmoli, 1,00 echiv.) în N,N-dimetilformamidă (4460 mL), triclor-1,3,5-triazină (840 g, 4,56 mol, 7,00 echiv.). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost turnat în 10 L de bicarbonat de sodiu apos. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu.

Etapa E: 2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodbenzonitril

Intr-un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 4 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot a fost plasată o soluţie de hidrură de sodiu (14,8 g, 617 mmoli, 1,20 echiv.) în 1,4-dioxan (1000 mL). În picătură s-a adăugat cu agitare la 0°C, pe timp de 20 minute, o soluţie de fenilmetantiol (38,1 g, 306,76 mmoli, 1,00 echiv.) in 1.4-dioxan (100 mL). La aceasta s-a adăugat în picătură cu agitare la 0°C o soluţie de 3-brom-2-fluor-6-iodbenzonitril (100 g, 306,84 mmoli, 1,00 echiv.) in 1.4-dioxan (400 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 60 minute la temperatura camerei şi timp de încă 60 minute la 60°C. Reacţia a fost apoi apoi stinsă adăugând 750 mL de HCl (1 M). Soluţia rezultată a fost diluată cu 3 L de apă, apoi a fost extrasă cu 3x1 L de acetat de etil. Straturile organice au fost combinate, s-au uscat şi s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu silicagel şi s-a eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:4) pentru a da compusul din titlu.

Etapa F: 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol

Intr-un balon cu fund rotund de 3000 ml cu 4 gâturi a fost plasată o soluţie din 2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodbenzonitril (54,0 g, 126 mmoli, 1,00 echiv.) in toluen (750 mL), $TMSN_3$ (43,4 g, 3,00 echiv.) şi dibutilstaniu oxid (6,3 g, 0,20 echiv.). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 48 ore la 105°C într-o baie de ulei. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluat cu 3 L de hidroxid de sodiu apos, apoi a fost extrasă cu acetat de etil. Stratul apos a fost ajustat la pH 3 cu HCl (2 M), apoi a fost extras cu 2x1 L de acetat de etil. Straturile organice au fost combinate, s-au spălat cu 2x1 L de apă, s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au concentrat sub vid pentru a furniza compusul din titlu.

Etapa G: 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-1-[(4-metoxifenil)-metil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol şi 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-2-[(4-metoxifenil) metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol

Intr-un balon cu fund rotund de 3000 mL, cu 3 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot a fost plasată o soluţie din 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (84,4 g, 178 mmoli, 1,00 echiv.) in clorform (700 mL), o soluţie de carbonat de potasiu (49,0 g, 355 mmoli, 2,00 echiv.) în apă (520 mL) şi clorură de tetrabutilamoniu (10,2 g, 0,20 echiv.). Acesta a fost urmată de adăugare de clorură de *para*-metoxibenzil (42,2 g, 1,50 echiv.) in picătură cu agitare la 15°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 180 min la 50°C într-o baie de ulei. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluată cu 200 mL de apă, apoi a fost extrasă cu 2x200 mL de DCM. Straturile organice au fost combinate, s-au uscat pe sulfat de sodiu şi s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu silicagel

şi s-a eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:2), rezultand compusul din titlu sub forma unui amestec a doi izomeri.

Etapa H: clorură de 6-brom-3-iod-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1-sulfonil şi clorură de 6-brom-3-iod-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1-sulfonil

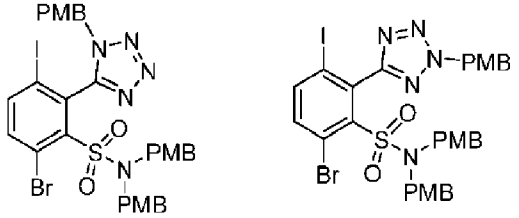
Intr-un cu balon cu fund rotund de 2000 mL, cu 4 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot a fost plasat un amestec de 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-1,2,3,4-tetrazol şi 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-2H-1,2,3,4-tetrazol (50,0 g, 84,3 mmoli, 1,00 echiv., 60%), DCM (750 mL), AcOH (12,7 g, 211 mmoli, 2,50 echivalenţi) şi apă (3,8 g, 2,5 echiv.) apoi s-a adăugat în picătură cu agitare la 0°C SO_2Cl_2 (28,3 g, 2,50 echivalenţi). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 60 minute la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu amestec izomer.

Etapa I: 6-brom-3-iod-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-benzensulfonamidă şi 6-brom-3-iod-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 2000 mL, cu 4 gaturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot a fost plasată o soluţie din 6-brom-3-iod-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil clorură şi 6-brom-3-iod-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil clorură (amestec izomer, 50,0 g, 52,7 mmoli, 1,00 echiv., 60%) în THF (300 mL) şi o soluţie de NH_4OH (200 mL) în THF (200 mL). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 60 minute la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 3x150 mL de acetat de etil. Straturile organice au fost combinate, s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat cu Flash-Prep-HPLC în următoarele condiţi: Coloană, C18 silicagel; fază mobilă, H_2O: MeCN = 25 mărind la H_2O: MeCN = 55 in 30 min; Detector, UV 210 nm, pentru a da compusul din titlu. H-RMN (DMSO-d6, 300MHz, ppm): δ 3,727-3,748 (3H, d), 5,001-5,068 (0,78H, m), 5,428-5,477 (0,75H, m), 5,941 (0,5H, m), 6,823-6,958 (2H, m), 7,148-7,363 (2H, m), 7,732-7,864 (1,6H, m), 7,993-8,117 (3H, m).

Exemplul de referinţă 2

6-brom-3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă şi 6-brom-3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-benzensulfonamidă



Etapa A: acid 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoic

Intr-un cu balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 4 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, s-au plasat bis(propan-2-il)amină (121,2 g, 1,20 mol, 1,20 echiv.) şi THF (1000 mL). Acesta a fost urmat de adăugarea de *n*-butillitiu (440 mL, 2,5 M in hexani, 1,10 mol, 1,10 echiv.) în picătură cu agitare la -78°C timp de 20 minute. După 60 minute s-a adăugat o soluţie de 1-brom-2-fluor-4-iodbenzen (300 g, 997 mmoli, 1,00 echiv.) in THF (2000 mL) in picătură cu agitare la -78°C timp de 30 minute. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la -78°C intr-o baie de azot lichid. Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Reacţia a fost apoi stinsă prin turnare peste 5000 g de gheaţă uscată. După agitare timp de 2 ore, Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat in 3000 mL de soluţie apoasă 4 M de hidroxid de sodiu. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x1000 mL de eter. Valoarea de pH a soluţiei apoase a fost ajustată la 2-3 cu soluţie apoasă de acid clorhidric (1 M). Soluţia rezultată a fost extrasă cu 4x1000 mL de acetat de etil şi straturile organice au fost combinate şi s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin recristalizare din hexani pentru a da compusul din titlu.

Etapa B: clorură de 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoil

Intr-un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, a fost plasat acid 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoic (273 g, 791,5 mmoli, 1,00 echiv.),

THF (2730 mL) şi *N*,*N*-dimetilformamidă (27,3 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea clorurii de oxalil (110,9 g, 873,7 mmoli, 1,10 echiv.) în picătură cu agitare la 20°C timp de 20 minute. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu.

Etapa C: 3-brom-2-fluor-6-iodbenzamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 3 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, a fost plasat NH_4OH (1200 g). Avesta a fost urmat de adăugarea unei soluţii de clorură de 3-brom-2-fluor-6-iodbenzoil (280 g, 771 mmoli, 1,00 echiv.) in THF (2800 mL) in picătură cu agitare la 0°C timp de 30 minute. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Solidele au fost colectate prin filtrare şi au fost spălate cu H_2O pentru a da compusul din titlu.

Etapa D: 3-brom-2-fluor-6-iodbenzonitril

Intr-un balon cu fund rotund de 10000-mL cu 4 gâturi purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, a fost plasată 3-brom-2-fluor-6-iodbenzamidă (270 g, 785,1 mmoli, 1,00 echiv.), *N*,*N*-dimetilformamidă (5400 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de triclor-1,3,5-triazină (1014 g, 5,50 mol, 7,00 echiv.) in porţii la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Reacţia a fost apoi stinsă adăugând 15000 mL de soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu.

Etapa E: 2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodbenzonitril

Intr-un balon cu fund rotund de 5000 mL, cu 4 gaturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, a fost plasată hidrură de sodiu (34 g, 60% dispersie în ulei mineral, 850 mmoli, 1,20 echiv.) şi 1.4-dioxan (700 mL). Acesta afost urmat de adăugarea unei soluţii de fenilmetanetiol (88,7 g, 714,2 mmoli, 1i00 echiv.) in 1.4-dioxan (950 mL) în picătură cu agitare la 10°C timp de 15 minute. După 30 minute, la acest amestec de reacţie s-a adăugat o soluţie de 3-brom-2-fluor-6-iodbenzonitril (230 g, 705,7 mmoli, 1,00 echiv.) in 1.4-dioxan (1800 mL) în picătură cu agitare la 10°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacţia a fost apoi stinsă prin turnare peste 5000 mL de apă/gheaţă. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 5x1000 mL de acetat de etil şi straturile organice au fost combinate. Straturile organice au fost spălate cu 2x1000 mL de apă şi 2x1000 mL de soluţie saturată de bicarbonat de sodiu şi 2x1000 mL de saramură. Amestecul rezultat a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-a concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin recristalizare din eter pentru a da compusul din titlu.

Etapa F: 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol

Intr-un balon cu fund rotund balon cu fund rotund de 2000 mL, cu 4 gaturi, a fost plasat 2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodbenzonitril (66 g, 153,5 mmoli, 1,00 echiv.), toluen (660 mL), azidotrimetilsilan (44,2 g, 383,6 mmoli, 2,50 echiv.) şi dibutilstananonă (7,7 g, 30,93 mmoli, 0,20 echiv.). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 48 ore la 105°C într-o baie de ulei. Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei şi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel cu tetrahidrofuran:PE (100:1) ca eluant pentru a da compusul din titlu.

Etapa G: clorură de 6-brom-3-iod-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil

Intr-un balon cu fund rotund de 2000 mL, cu 4 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, s-au plasat 5-[2-(benzilsulfanil)-3-brom-6-iodfenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (100 g, 211,4 mmoli, 1,00 echiv.), acid acetic (1000 mL) şi apă (100 mL). Acesta a fost a fost urmat de adăugarea NCS (70,7 g, 529,5 mmoli, 2,50 echiv.), în porţii utilizând o baie de gheaţă/apă pentru a tempera exotermele care apar la adăugarea NCS şi menţinând temeratura internă aproximativ între 20-30°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei utilizând o baie de gheaţă/apă după cum este necesar pentru a menţine temperatura după adăugarea NCS care este exotermă. Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi apoi a fost diluat cu 2000 mL de AcOEt. Amestecul rezultat a fost spălat cu 2x1000 mL de apă şi 2x1000 mL saramură. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-a concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu.

Etapa H: 6-brom-3-iod-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 3000 mL, cu 4 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, s-au plasat NH_4OH (1180 mL) şi THF (290 mL). Acesta a fost urmat de adăugarea unei soluţii de clorură de 6-brom-3-iod-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil (118 g, 262,5 mmoli, 1,00 echiv.) în THF (300 mL) în picătură cu agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 0-25°C intr-o baie de gheaţă/apă (încălzind cu încetul la temperatura camerei). Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid, şi s-a diluat cu 500 mL eter. după agitare timp de 30 minute, solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da compusul din titlu.

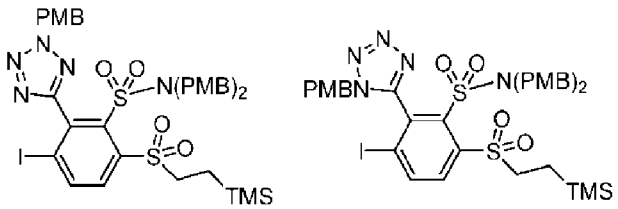
Etapa I: 6-brom-3-iod-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-[1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benzen-1-sulfonamidă şi 6-brom-3-iod-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-[2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benzen-1-sulfonamidă

Intr-un balon cu fund rotund rotund de 3000 mL, cu 4 gâturi, purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de azot, s-au plasat 6-brom-3-iod-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonamidă (105 g, 244,2 mmoli, 1,00 echiv.), clorform (1050 mL), carbonat de potasiu (168,9 g, 1,22 mol, 5,00 echiv.), apă (525 mL), NaI (11 g, 73,4 mmoli, 0,30 echiv.), clorură de tetrabutilamoniu (20,.4 g, 73,4 mmoli, 0,30 echiv.) şi 1-(clormetil)-4-metoxibenzen (230 g, 1,47 mol, 6,00 echiv.). Soluţia rezultată a fost agitată peste noapte la 50°C într-o baie de ulei. Progresarea reacţiei a fost monitorizată prin LCMS. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost extrasă cu 2x1000 mL DCM. Straturile organice au fost combinate şi s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au concentrat sub vid pentru a da compuşii din titlu. ^{1}H-RMN: (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*): δ 7,956-7,928 (m, 0,5H), 7,852-7,824 (m, 1H), 7,656-7,612 (m, 1,5H), 7,323-7,282 (m, 1,5H), 7,195-7,224 (m, 2H), 6,944-6,908 (m, 6H), 6,822-6,760 (m, 9H), 5,791 (m, 1H), 5,570-5,521 (m, 1H), 5,149-5,100 (m, 1H), 4,769-4,718 (m, 2H), 4,232-4,221 (m, 2H), 3,900-3,848 (m, 2H), 3,789-3,742 (m, 14H).

In procedurile experimentale de mai jos, compusul din Exemplul de referinţă 2 poate fi utilizat sub forma unui amestec de regioizomeri 4-metoxilbenzil tetrazol. Alternativ, cei doi regioizomeri pot fi separaţi şi fiecare poate fi utilizat aşa cum a fost descris mai jos în acelaşi mod. In unele Exemple de referinţă şi Exemple de mai jos, ambii regioizomeri sunt utilizaţi explicit; totuşi, în alte cazuri, pentru simplitate, este arătat numai un regioizomer. Trebuie înţeles că în aceste cazuri in mod obişnuit a fost utilizat amestecul de regioizomeri.

Exemplul de referinţă 3

3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă şi 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) benzensulfonamidă



Etapa A: 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-(2-(trimetilsilil)etiltio)benzensulfonamidă şi 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)benzensulfonamidă

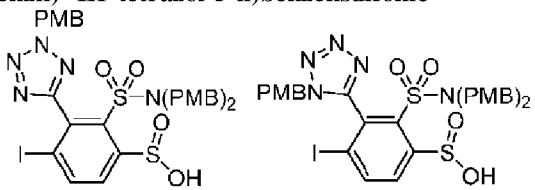
2-(trimetilsilil)etantiol (21,24 g, 158 mmoli) disponibil comercial (de exemplu, de la Sigma-Aldrich order # 364681), cunoscut (Canadian Journal of Chemistry, 1994, 72(2), 325; Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(14), 5611), s-a adăugat la un amestec de NaH (7,59 g, 60% dispersie in ulei mineral, 190 mmoli) in DMF (350 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 30 minute. După asta, s-au adăugat în porţii 6-brom-3-iod-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-[1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benzen-1-sulfonamida şi 6-brom-3-iod-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil) metil]-2-[2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benzen-1-sulfonamida (50 g, 63,4 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore sub o atmosferă de azot. Reacţia a fost monitorizată prin LCMS, şi a fost stinsă cu apă (500 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu AcOEt (2x300 mL). Straturile organice au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 844.

Etapa B: 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-(2-(trimetilsilil)etilsulfonil)benzensulfonamidă şi 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzen sulfonamidă

m-CPBA (654 g, 379 mmoli) s-a adăugat la o soluţie din 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-(2-(trimetilsilil)etiltio)-benzen-sulfonamidă şi 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)benzensulfonamidă (160 g, 190 mmoli) în DCM (2000 mL) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte sub o atmosferă de azot. Reacţia a fost monitorizată prin LCMS. Amestecul rezultat a fost stins cu soluţie saturată de $Na_2S_2O_3$ (150 mL) şi a fost spălat cu soluţie saturată de Na_2CO_3 (1 L) şi apă (1 L). Stratul organic a fost colectat şi s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel cu AcOEt/PE (1/2) ca eluant pentru a da compusul din titlu: LCMS (ESI) calculat pentru $C_{36}H_{42}IN_5O_7S_2Si$ $[M + H]^+$: 876, găsit 876; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,69-7,68 (m, 0,5H), 7,56-7,53 (m, 0,5H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,91-6,79 (m, 12H), 5,44-5,39 (m, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 9H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,19-1,03 (m, 1H), 0,83-0,82 (m, 1H), 0,01 (s, 9H).

Exemplul de referinţă 4

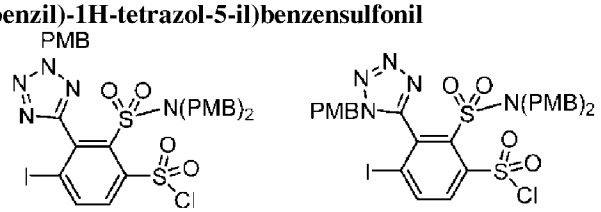
acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)- 1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic



La o soluţie din 3-iod-*N*,*N*-bi s(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă şi 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) benzensulfonamidă (2,0 g, 2,28 mmoli) in THF (23 mL) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (5,02 mL, 1,0 M în THF, 5,02 mmoli) în picătură la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei sub N_2 timp de 30 minute. Amestecul rezultat a fost diluat cu acetat de etil, a fost spălat cu soluţie apoasă saturată de $KHSO_4$, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat sub vid pentru a da produsul brut sub forma unui solid. Materialul brut a fost utilizat direct pentru a obţine compuşii din invenţie: LCMS $[M + H]^+$: 776.

Exemplul de referinţă 5

clorură de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonil şi clorură de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)benzensulfonil

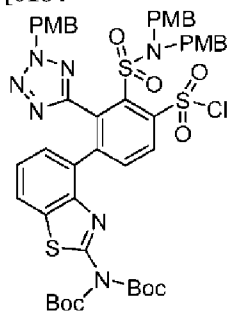


Acidul 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (800 mg, 1,031 mmol) în THF (10 mL) a fost răcit la 0°C. S-a adăugat 1-clorpirolidin-2,5-dionă (275 mg, 2,063 mmoli) în THF (2 mL) pe timp de 5 minute. Amestecul a fost agitat la aceeaşi temperatură timp de 30 minute, apoi a fost diluat cu acetat de etil, a fost spălat cu $NaHCO_3$ saturat şi saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat pentru a da produsul brut: LCMS (ESI) $[M + H]^+$: 810.

Exemplul de referinţă 6

(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(clorsulfonil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terţ*-butoxicarbonil)carbamat de *terţ-butil*

[0184



Etapa A: 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)benzensulfonamidă

O suspensie din 6-brom-3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă (10 g, 12,65 mmoli), carbonat de cesiu (8,24 g, 25,3 mmoli) şi 2-(trimetilsilil)etantiol (6,08 ml, 38,0 mmoli) in DMF (100 ml) a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost diluat cu eter şi a fost spălat cu saramură. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat pentru a da 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetil silil)etil)tio)benzensulfonamidă brută, care a fost utilizată direct în etapa următoare. LCMS [M+1]: 844,63.

Etapa B: 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)benzensulfonamida brută (10,5 g, 12,5 mmoli) a fost dizolvată în DCM (100 ml) şi s-a răcit la 0°C. În porţii s-a adăugat m-CPBA (10,92 g, 63,3 mmoli). Amestecul a fost agitat peste noapte. Precipitatul a fost filtrat printr-un tampon de Celită şi filtratul a fost diluat cu DCM (100 ml), a fost spălat cu NaOH 1N şi saramură. Stratul organic a fost uscat şi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin ISCO (120 g, 0-50% AcOEt in hexan, 50% hexan). LCMS [M+1]: 876,49.

Etapa C: 3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxi benzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

O suspensie din 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (9 g, 10,28 mmoli), acid (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)boric (3,99 g, 20,55 mmoli), TETRAKIS (trifenilfosfină)Paladiu(0) (1,187 g, 1,028 mmol) şi carbonat de sodiu (3,27 g, 30,8 mmoli) în dioxan (75 ml) şi apă (25 ml) a fost degazat şi a fost încălzit la 80°C timp de 3 h. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu saramură. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat prin ISCO (220 g, 0-50% apoi 50% AcOEt in heaxan. LCMS: 898,74.

Etapa D: (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(terţ-butoxi carbonil)carbamat de *terţ-butil*

La un amestec din 3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (7 g, 7,79 mmoli), di-terţ-butil dicarbonat (5,95 g, 27,3 mmoli) şi TEA (3,80 ml, 27,3 mmoli) in DCM (80 ml) s-a adăugat DMAP (0,952 g, 7,79 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, s-a diluat cu eter, s-a spălat cu $KHSO_4$, saturat apos şi saramură. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat prin ISCO (120 g, 0-30% apoi 30% AcOEt in hexan). LCMS [M+1]: 1098,56.

Etapa E: acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(*N*,*N*-bis(terţ-butoxi carbonil)amido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonic

O soluţie din (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(terţ-butoxi-carbonil) carbamat de *terţ-butil* (6,9 g, 6,28 mmoli) in THF (100 mL) a fost agitată cu fluorură de tetrabutilamoniu (25,1 mL, 25,1 mmoli) la temperatura camerei sub N_2 timp de 0,5 oră. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu $KHSO_4$ saturat apos, apoi a fost uscat pe $MgSO_4$ şi s-a

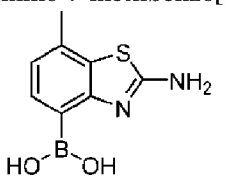
concentrat. Materialul brut a fost purificat prin ISCO (0-50% apoi 50% EtOH-AcOEt (1:3) in hexan. LCMS [M+1]: 998,51.

Etapa F: (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(clorsulfonil)-2-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)(terţ-butoxicarbonil)carbamat de *terţ-butil*

Un amestec din acetat de sodiu (0,789 g, 9,62 mmoli), acid acetic (0,551 ml, 9,62 mmoli) şi acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(N,N-bis(terţ-butoxicarbonil)amido)benzo[d]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il) benzensulfonic (3,2 g, 3,21 mmoli) în THF (75 ml) a fost răcit la 0°C. S-a adăugat NCS solid (0,856 g, 6,41 mmoli). Amestecul a fost agitat la aceeaşi temperatură timp de 30 minute, s-a diluat cu Et_2O, s-a spălat cu $KHSO_4$ şi saramură, apoi a fost uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat prin ISCO 0-30% AcOEt apoi 30% AcOEt in hexan). LCMS [M+1]: 1032,67. Materialul izolat conţinea o mica cantitate de compus mono-Boc LCMS [M+1]: 932,57.

Exemplul de referinţă 7

Acid 2-amino-7-metilbenzo[d]tiazol-4-ilboric



Etapa A: *N*-((2-brom-5-metilfenil)carbamotioil)benzamidă

2-brom-5-metilbenzenamina (10 g, 54 mmoli) s-a adăugat în soluţia din tioanhidridă cianică benzoică (8,8 g, 54 mmoli) în acetonă (100 ml) la temperatura ambiantă şi s-a agitat la 80°C timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost răcită şi s-a filtrată. Filtratul a fost spălat cu EA şi s-a uscat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$ 349; ^1H RMN (DMSO-*d*6, 400 MHZ): δ 12,54 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

Etapa B: 1-(2-brom-5-metilfenil)tiouree

O soluţie de *N*-((2-brom-5-metilfenil)carbamotioil)benzamidă (5 g, 14 mmoli) şi NaOH (5,6 g, 140 mmoli) in apă (100 ml) şi MeOH (100 ml) a fost agitată la 80°C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (80 mL) şi s-a extras cu DCM (3 x 80 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 10 mL) şi saramură (3 x 10 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 245; ^1H RMN (DMSO-*d*6, 400 MHZ): δ 9,20 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

Etapa C: 4-brom-7-metilbenzo[*d*]tiazol-2-amină

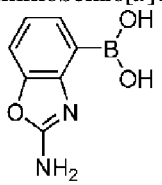
În picături s-a adăugat Br_2 (4,20 ml, 82 mmoli) în clorform (50 mL) la o soluţie agitată din 1-(2-brom-5-metilfenil)tiouree (3,1 g, 13 mmoli) in clorform (200 mL) intr-o baie de gheaţă şi apoi s-a agitat la 80°C timp de 4 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi s-a spălat cu EA (3 x 30 ml). Amestecul a fost filtrat şi precipitatul de pe filtru a fost uscat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 243; ^1H RMN (DMSO-*d*6, 300 MHZ): δ 7,81 (s, 2H), 7,34 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

Etapa D: acid (2-amino-7-metilbenzo[*d*]tiazol-4-il)boric

O soluţie din 4-brom-7-metilbenzo[d]tiazol-2-amină (2,0 g, 8,3 mmoli), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (2,79 g, 12,3 mmoli), PCy3 Pd G2 (0,972 g, 1,645 mmol) şi acetat de potasiu (2,422 g, 24,7 mmoli) in 1.4-dioxan (40 ml) a fost agitată la 80°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi solidul a fost dizolvat cu EA (300 ml). Soluţia a fost spălată cu apă (15 % NaOH) şi faza apoasă a fost ajustată la pH 3 cu 2 M HCl şi apoi s-a extras cu EA (3 x 100 ml). Straturile organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 209; ^1H RMN (DMSO-*d*6, 300 MHZ): δ 7,84 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

Exemplul de referinţă 8

Acid 2-aminobenzo[*d*]oxazol-4-ilboric



Etapa A: 4-brombenzo[d]oxazol-2-amină

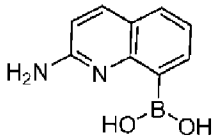
Un amestec din 2-amino-3-bromfenol (5 g, 26,6 mmoli) şi bromură cianică (1,673 ml, 31,9 mmoli) în DCM (25 ml) şi MeOH (50 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu carbonat acid de sodiu apos (500 mL), a fost diluat cu apă (20 mL) şi s-a extras cu DCM (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 10 mL) şi saramură (3 x 10 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 213; ^{1}H RMN (DMSO-*d*6, 400 MHZ): 7,70 (s, 2H), 7,35 (s, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (s, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H).

Etapa B: acid 2-aminobenzo[*d*]oxazol-4-ilboric

O soluţie din 4-brombenzo[d]oxazol-2-amină (1,00 g, 4,69 mmoli), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,686 g, 0,939 mmol), bis(neopentilglicolato)dibor (1,060 g, 4,69 mmoli) şi acetat de potasiu (0,921 g, 9,39 mmoli) in 1.4-dioxan (30 ml) a fost agitată la 80°C timp de 24 ore sub azot. Amestecul de reacţie a fost concentrat la presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană, Sunfire C 18, 19 x 150mm; fază mobilă: apă (0,05% TFA) şi acetonitril (Gradient time: 7 min. B%: 10% - 2 0%); Detector, UV 220 şi 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 179.

Exemplul de referinţă 9

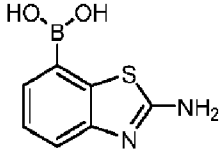
Acid (2-aminochinolin-8-il)boric



O soluţie din 8-bromchinolin-2-amină (500 mg, 2,241 mmoli), $Pd(dppf)Cl_2$ (328 mg, 0,448 mmol), bis(pinacolato)dibor (1138 mg, 4,48 mmoli) şi acetat de potasiu (440 mg, 4,48 mmoli) in 1.4-dioxan (20 ml) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore sub azot. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produs brut. Produsul brut a fost purificat prin eluare pe coloană C18 cu acetonitril/apă cu 0,05% TFA (15/85). Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS (ESI) $[M + H]^+$: 189; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Exemplul de referinţă 10

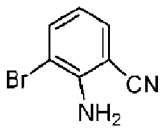
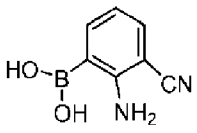
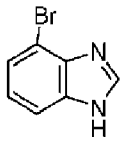
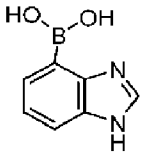
Acid 2-aminobenzo[*d*]tiazol-7-ilboric



Un amestec din 4-brombenzo[d]tiazol-2-amină (disponibilă comercial, 2000 mg, 8,73 mmoli) şi bispinacolatodibor (6651 mg, 26,2 mmoli), acetat de potasiu (2570 mg, 26,2 mmoli) şi PCy3 Pd G2 (516 mg, 0,873 mmol) în dioxan anhidru (80 ml) a fost degazat şi a fost încălzit la 80°C timp de 48 ore. Amestecul a fost concentrat, şi reziduul a fost dizolvat în acid clorhidric (2N, 100 mL). Stratul apos a fost spălat cu acetat de etil (60 mL) şi s-a concentrat. Reziduul a fost

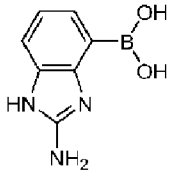
dizolvat în metanol (50 ml). Solidul a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat pentru a da un solid care a fost utilizat direct. LCMS (M+1): 195,12.

Exemplele de referinţă 11-12 din Tabel de mai jos au fost preparate in mod analog cu cel descris pentru acidul 2-aminobenzo[d]tiazol-7-ilboric (Exemplul de referinţă 10) din materiile prime bromură de aril (MS) indicate.

EX.REF Nr.	MS	Structură	Nume	LC/MS m/e $[M+H]^+$
11			acid (2-amino-3-cianofenil) boric	162,99
12			acid (1H-benzo[d]imidazol -4-il)boric	163,08

Exemplul de referinţă 13

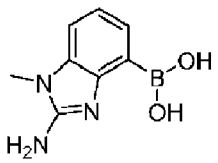
Acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric



Un amestec din 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (5,59 g, 24,7 mmoli), KOAc (4,86 g, 49,5 mmoli) şi 4-brom-1*H*-benzo[d]imidazol-2-amină (3,50 g, 16,5 mmoli) disponibilă comercial (de exemplu, de la Sigma-Aldrich order # ARK379288552), cunoscută (cerere int. PCT WO 2015177367), in 1.4-dioxan (82 mL) a fost degazat cu N_2 inainte de a se adăuga clor(trifenilfosfină) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) (945 mg, 1,65 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C peste noapte sub N_2. După răcire la temperatura camerei amestecul de reacţie a fost filtrat prin Celită şi a fost spălat cu MeOH. Filtratul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu fază reversată (ISCO RediSep Rf Gold 150 g HP coloană C18) eluând cu 0-100% MeCN/apă (fără aditiv acid) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+1]^+$: 178,38.

Exemplul de referinţă 14

Acid 2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilboric



Etapa A: 3-brom-*N*-metil-2-nitrobenzenamină

O soluţie din 1-brom-3-fluor-2-nitrobenzen (10 g, 45,6 mmoli) in NH_2CH_3 in THF (2 M, 100 ml) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da 3-brom-*N*-metil-2-nitrobenzenamină. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 231, ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHZ): 7,21-7,16 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H).

Etapa B: 3-brom-*N*1-metilbenzen-1,2-diamină

În picături s-a adăugat HCl (12 M) într-o soluţie agitată din 3-brom-N-metil-2-nitrobenzenamină (10,1 g, 44 mmoli) şi praf de Zn (14 g, 0,2 mmol) în metanol (200 ml) la temperatura camerei şi s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da 3-brom-*N*1-metilbenzen-1,2-diamină.

LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 201, ^{1}HRMN (DMSO, 400 MHZ): 6,70 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,47 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,37 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

Etapa C: 4-brom-1-metil-1*H*-benzor[d]imidazol-2-amină

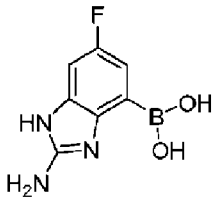
O soluţie de 3-brom-N1-metilbenzen-1,2-diamină (3,2 g, 16 mmoli) şi BrCN (1,68 g, 16 mmoli) în metanol (100 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Amestecul de reacţie a fost turnat Într-o soluţie saturată de $NaHCO_3$ şi a fost filtrat. Precipitatul a fost uscat pentru a da 4-brom-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-amină. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 226, ^{1}H RMN (DMSO, 400 MHZ): 7,14-7,11 (m, 2H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

Etapa D: acid 2-amino-1-metil-1H-benzo[*d*]imidazol-4-ilboric

Un amestec din 4-brom-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (3,5 g, 15,5 mmoli), bis(pinacolato)dibor (4,7 g, 18,6 mmoli) şi acetat de potasiu (4,5 g, 46,5 mmoli) in 1.4-dioxan (100 ml) a fost agitat la 80°C timp de 4 ore sub azot. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da produsul brut. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană, Sunfire C 18, 19 x 150mm; fază mobilă: apă (0,05% TFA) şi acetonitril (Gradient time: 7 min. B%: 10%-20%); Detector, UV 220 şi 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da acid 2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilboric. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 192.

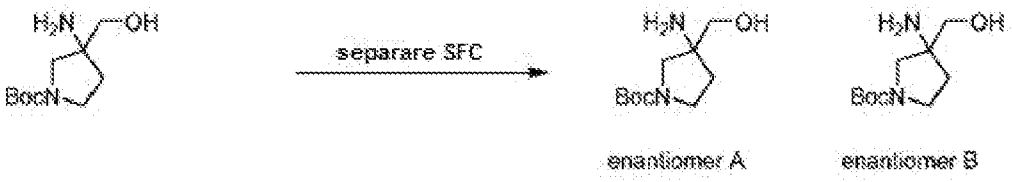
Exemplul de referinţă 15

Acid (2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric.



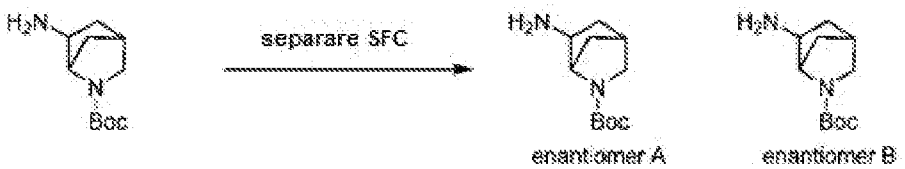
Un balon cu fund rotund de 200 mL a fost încărcată o soluţie de 3-brom-5-fluorbenzen-1,2-diamină (5 g, 24,39 mmoli) în etanol (100ml), urmată de adăugarea bromurii cianice (5,17 g, 48,8 mmoli). Amestecul de reacţie a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei, s-a concentrat sub vid, apoi a fost purificat prin cromatografie pe coloană (ISCO, 80g, 0-20% MeOH in DCM) pentru a da 4-brom-6-fluor-1*H*-benzo[d]imidazol-2-amină (4,2g, 18,26 mmoli), LC-MS $[M+H]^+$: 230,08. Intermediarul a fost dizolvat in 50 mL de etanol anhidru, urmat de adăugarea 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (7,86 g, 34,8 mmoli), acetat de potasiu (3,41 g, 34,8 mmoli), PCy3 Pd G2 (2,054 g, 3,48 mmoli) şi etanol anhidru (50 ml). Amestecul a fost degazat timp de 20 minute şi apoi a fost încălzit la 80°C timp de 18 ore. Amestecul de reacţie a fost acidulat cu HCl 1,0 M la pH□4, apoi a fost spălat cu AcOEt. Produsul brut a fost cromatografiat pe coloană C18 pentru a da produsul dorit acid (2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric. LC/MS $(M+H)^+$: 196,07.

Exemplele de referinţă 16A şi 16B



3-amino-3-(hidroximetil) pirolidin-1-carboxilatul de terţ-butil racemic a fost separat in enantiomerii A şi B individuali prin SFC (Coloană: AD-H 50x250 mm, UV detectare: 210 nm, Solvent: 25% EtOH (cu 0,2 % DIPA) in CO_2, curgere 230 g CO_2/min 120 bar). Stereochimia absolută nu a fost confirmată pentru cei doi enantiomeri puri. Ambii enantiomeri au fost utili pentru prepararea inhibitorilor de metalo-β-lactamază.

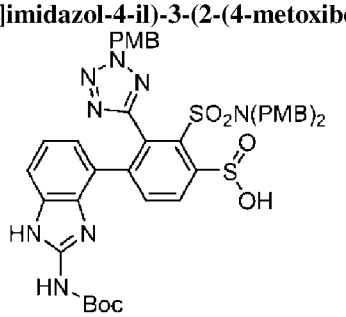
Exemplele de referinţă 17A şi 17B



6-amino-2-azabiciclo [2.2.1]heptan-2-carboxilatul de terţ-butil racemic, disponibil commercial, a fost separat în enantiomerii A şi B individuali prin SFC (Coloană: AD-H 50x250 mm, UV detectare: 210 nm, Solvent: 15% EtOH (cu 0,2 % DIPA) in CO_2, curgere 230 g CO_2/min 120 bar). Stereochimia absolută nu a fost confirmată pentru cei doi enantiomeri puri. Ambii enantiomeri au fost utili pentru prepararea inhibitorilor de metalo-β-lactamază.

Exemplul de referinţă 18

Acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic



Etapa A: 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

Amestecul de 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (5,0 g, 5,71 mmoli), acid (2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)boric (2,02 g, 11,42 mmoli), Na_2CO_3 (1,82 g, 17,13 mmoli) şi 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(ii) diclorură complex cu diclormetan (0,699 g, 0,856 mmol) in dioxan (60 mL) şi apă (15 mL) a fost degazat cu N_2 timp de 5 minute. Amestecul rezultat a fost încălzit la 90°C timp de 6 ore. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi s-a extras cu AcOEt (2 ? 100 mL). Fazele organice s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 220 g silicagel eluând cu AcOEt/izohexan (0 - 100% in 45 min) pentru a da un solid. LC/MS $[M+H]^+$: 881.

Etapa B: (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamat de terţ-butil

La 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (6,22 g, 7,06 mmoli) in DCM (60 mL) la temperatura camerei, s-a adăugat anhidridă BOC (1,69 g, 7,77 mmoli), TEA (2,46 mL, 17,65 mmoli) şi DMAP (0,86 g, 7,1 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore,s-a diluat cu eter, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos şi saramură. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$ şi a fost concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 220 g silicagel eluând cu 0-80% AcOEt in hexan pentru a da produs pur. LC/MS [M+H]: 981.

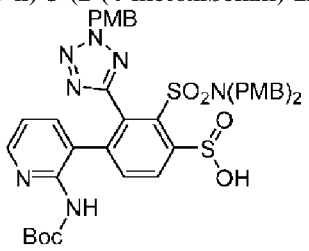
Etapa C: acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil) amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il) benzensulfonic

La o soluţie agitată din (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)carbamat de terţ-butil (4,5 g, 4,6 mmoli) in THF (50 mL) la temperatura camerei s-a adăugat TBAF (10,1 mL, 10,1 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 minute. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, a fost spălat cu $KHSO_4$ saturat apos (3 ? 60 mL), s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat pentru a da produsul brut sub forma unui solid după concentrare. Materialul brut a fost utilizat direct pentru Etapa următoare. LC/MS $[M+H]^+$: 881.

Exemplul de referinţă 19

Acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)

piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic



Etapa A: 3-(2-aminopiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (Exemplul de referinţă 3; 2,69 g, 3,07 mmoli), N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamidă (1,610 g, 6,14 mmoli), Na_2CO_3 (0,977 g, 9,21 mmoli), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(ii) diclorură complex cu diclormetan (0,376 g, 0,461 mmol) s-au adăugat intr-un balon cu fund rotund de 100 mL în dioxan (12 mL) şi apă (3 mL) la temperatura camerei şi amestecul a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat, s-a spălat cu AcOEt, s-a diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (60 mL), s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au filtrat şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 40 g silicagel eluând cu AcOEt/izohexan pentru a da produsul ca spumă după concentrare. LC/MS $[M+H]^+$: 842

Etapa B: (3-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamat de terţ-butil

La o soluţie agitată din materie primă 3-(2-aminopiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) benzensulfonamidă (1,02g, 1,211 mmol) in DCM (10 mL) s-au adăugat la temperatura camerei anhidridă Boc (0,31 mL, 1,33 mmol) şi DMAP (0,148 g, 1,211 mmol) şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu DCM (2 x 50 mL). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 24 g silicagel eluând cu AcOEt/izohexan pentru a da o spumă după concentrare. LC/MS $[M+H]^+$: 942

Etapa C: Acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxi carbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il) benzensulfonic

O soluţie de (3-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamat de terţ-butil (0,92 g, 0,97 mmol) in THF (9 mL) a fost agitată cu TBAF (2,153 mL, 2,153 mmoli) la temperatura camerei sub N_2 timp de 30 minute. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu $KHSO_4$ saturat apos (3 ? 50 mL), s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat pentru a da produsul brut sub forma unui solid. Materialul brut a fost utilizat direct pentru Etapa următoare.

Exemplul de referinţă 20

Etapa A: 3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoat de (*S*)-metil

La o soluţie din acid (*S*)-3-amino-2-(((benziloxi) carbonil)amino)propanoic (6 g, 25,2 mmoli) in MeOH (60 mL) s-a adăugat $SOCl_2$ (9,19 mL, 126 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (300 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 300 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (300 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produs brut 3-amino-2-(((benziloxi) carbonil) amino)propanoat de (*S*)-metil sub forma unui solid**, care a fost** utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 253.

Etapa B: (*S*)-metil-2-(((benziloxi) carbonil) amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil) amino) propanoat

La o soluţie din (*S*)-metil-3-amino-2-(((benziloxi)carbonil)amino)propanoat (4,0 g, 13,85 mmoli) in MeOH (50 mL) s-au adăugat $(Boc)_2O$ (6,4 mL, 27,70 mmoli) şi TEA (7 ,7 mL, 55,40 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid

pentru a da (*S*)-metil-2-(((benziloxi) carbonil)amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoat sub forma unui ulei: LC/MS [M + 1]$^+$: 353.

Etapa C: (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-12-diil) dicarbamat

La o soluţie din (*S*)-metil-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)propanoat (4,3 g, 12,2 mmoli) in THF (45 mL) s-a adăugat LiBH4 (0,8 g, 36,6 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu NH_4Cl saturat apos (200 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 300 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (300 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluat cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil) dicarbamat sub forma unui ulei. LC/MS [M + 1]$^+$: 325.

Etapa D: (*S*)-2-(((benziloxi) carbonil) amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat

La o soluţie din (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil) dicarbamat (4,0 g, 12,33 mmoli) in DCM (40 mL) s-au adăugat MsCl (1,9 mL, 24,66 mmoli), TEA (5,2 mL, 37,0 mmoli) şi DMAP (0,301 g, 2,47 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 300 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (300 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)propil metansulfonat sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 403.

Etapa E: (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il) propan-1,2-diil) dicarbamat

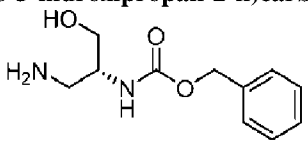
La o soluţie din (*S*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)propil metansulfonat (3,8 g, 9,44 mmoli) in DMF (60 mL) s-a adăugat potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-idă (3,5 g, 18,88 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (300 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluand cu EA 60% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil)dicarbamat de (*S*)-benzil *terţ-butil* sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 454.

Etapa F: (*R*)-benzil-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil) dicarbamat (3,0 g, 6,62 mmoli) in EtOH (50 mL) s-a adăugat la temperatura camerei $N_2H_4H_2O$ (80%, 0,99 g, 19,85 mmoli). Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 h. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat de (*R*)-benzil *terţ-butil* sub forma unui solid: LC/MS [M + 1]$^+$: 324.

Exemplul de referinţă 21

(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamat de (R)-benzil clorhidrat

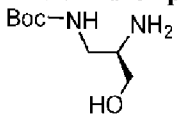


La o soluţie agitată din materie primă (R)-benzil *terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat (1,0 g, 3,08 mmoli) in DCM (10 mL) s-a adăugat HCl (4 mL, 1,25 M în dioxan,

5,00 mmoli) şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat. Produsul a fost utilizat ca atare. LC/MS $[M+H]^+$: 225.

Exemplul de referinţă 22

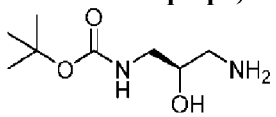
(R)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamat de terţ-butil



La o soluţie din (R)-benzil terţ-butil (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat de (1,05 g, 3,24 mmoli) in MeOH (20 mL) intr-un balon cu fund rotund la temperatura camerei sub N_2, s-a adăugat Pd-C (10% g/g, 0,689 g, 0,65 mmol) şi s-a hidrogenat la 1 atm. (presiune balon) peste noapte. Amestecul de reacţie a fost filtrat printr-un tampon de Celită şi a fost spălat cu AcOEt (3×50 mL). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost utilizat ca atare. LC/MS [M+H] +: 191.

Exemplul de referinţă 23

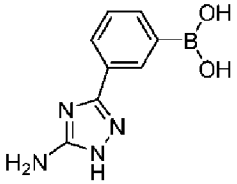
(R)-(3-amino-2-hidroxipropil)carbamat de terţ-butil



La o soluţie din epoxid (S)-terţ-butil (oxiran-2-ilmetil)carbamat (2,0 g, 11,55 mmoli) in etanol (20 mL) s-a adăugat la temperatura camerei hidroxid de amoniu (20 mL, 114 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore şi s-a concentrat la vid. Reziduul a fost dizolvat in DCM (40 mL), s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat la vid. Produsul brut a fost cromatografiat pe silicagel (40 g), eluand cu 0-10% MeOH in DCM pentru a da produsul dorit. LC/MS $[M+H]^+$: 191.

Exemplul de referinţă 24

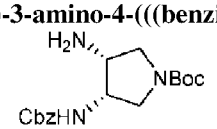
Acid (3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)boric



Acetat de potasiu (1,232 g, 12,55 mmoli) şi PCy3 Pd G2 (0,371 g, 0,627 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,124 g, 8,37 mmoli) s-au adăugat la o soluţie agitată din 3-(3-bromfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amină (1,0 g, 4,18 mmoli) în dimetilsulfoxid (15 mL) la temperatura camerei şi amestecul a fost agitat la 90°C peste noapte. Amestecul de reacţie a fost filtrat printr-un tampon de Celită, s-a diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană C18 cu fază reversată pe 240 g silicagel eluând cu acetonitril/apă, 0 - 100% in 45 minute pentru a da produsul dorit sub forma unui solid după concentrare. LC/MS $[M+H]^+$: 205.

Exemplul de referinţă 25

(3*R*,4*S*)-3-amino-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil*



Etapa A : (3*S*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil*

La o soluţie din 3-amino-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat de (3*S*,4*S*)-terţ-butil (1000 mg, 4,94 mmoli) în dioxan (12,4 mL) şi apă (12,4 mL) s-a adăugat carbonat de sodiu (629 mg, 5,93 mmoli) şi Cbz-Cl (0,847 mL, 5,93 mmoli) la 0°C. Reacţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat AcOEt (20 mL). Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat şi s-a concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie

rapidă pe silicagel (0-10% MeOH/DCM ca eluant) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 337,38.

Etapa B : (3*S*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil*

La soluţia de (3*S*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat *terţ-butil* (1200 mg, 3,57 mmoli) in DCM (17,8 mL) s-a adăugat trietilamină (0,796 mL, 5,71 mmoli) şi MsCl (0,445 mL, 5,71 mmoli) la 0°C. Reacţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. După evaporare, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (40 g, coloană aur, 0-10% MeOH/DCM ca eluant) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 415,38.

Etapa C : (3*R*,4*S*)-3-azido-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil*

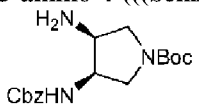
La soluţia de (3*S*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil) oxi)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (1470 mg, 3,55 mmoli) in DMF (17,7 mL) s-a adăugat la temperatura camerei azidă de sodiu (922 mg, 14,19 mmoli). Reacţia a fost agitată la 100°C timp de 4 ore. S-au adăugat AcOEt (20 mL) şi apă (20 mL). Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu apă şi saramură, s-a uscat, s-a filtrat şi s-a concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 362,44.

Etapa D : (3*R*,4*S*)-3-amino-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil*

La soluţia de (3*R*,4*S*)-3-azido-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil* (1200 mg, 3,32 mmoli) în THF (15,1 mL) şi apă (1,51 mL) s-a adăugat la temperatura camerei trifenilfosfină (1045 mg, 3,98 mmoli). Reacţia a fost agitată la 60°C peste noapte. După concentrare la presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-10% MeOH/DCM ca eluant) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 336,36.

Exemplul de referinţă 26

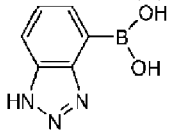
(3*S*,4*R*)-3-amino-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil*



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog intermediarului de mai sus (Exemplul de referinţă 25) utilizand (3*R*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat de *terţ-butil*. LC/MS $[M+H]^+$: 336,42.

Exemplul de referinţă 27

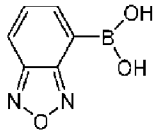
Acid (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)boric



Un amestec din 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (1027 mg, 4,54 mmoli), acetat de potasiu (446 mg, 4,54 mmoli), şi 4-brom-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (300 mg, 1,515 mmol) în dioxan (7,6 mL) a fost degazat cu azot înainte de a adăuga clor(trifenilfosfină)[2-(2'-amino-1,1'bifenil)] paladiu (II) (130 mg, 0,227 mmol). Amestecul rezultat a fost degazat suplimentar cu azot şi a fost încălzit la 80°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei amestecul de reacţie a fost filtrat prin Celită şi a fost spălat cu AcOEt. Filtratul a fost concentrat şi reziduul a fost purificat cromatografie cu fază reversată pe coloană C18 eluând cu 0-100% MeCN/apă (fără aditiv acid) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 164,05.

Exemplul de referinţă 28

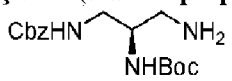
Acid benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilboric



Compusul din titlu a fost preparat in mod analog cu Exemplul de referinţă 27 utilizand 4-clorbenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol. LC/MS $[M+H]^+$: 165,20.

Exemplul de referinţă 29

(*R*)-benzil-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat



Etapa A: anhidridă (*S*)-3-(((benzil)oxi)carbonil))amino)-2-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)propanoic (izobutil carbonică)

La o soluţie agitată din acid (*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic (20 g, 59 mmoli) in THF (200 mL) s-a adăugat cloroformiat de izobutil (9,60 g, 71 mmoli) şi 4-metilmorfolină (7,20 g, 71 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 6 ore la 0°C. Amestecul de reacţie a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da anhidridă (*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoicică (izbutil carbonică) sub forma unui ulei. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare.

Etapa B: (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie agitată din anhidridă (*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoică (izbutil carbonică) (15 g, 34 mmoli) în THF (100 mL) s-a adăugat $NaBH_4$ (5,0 g, 136 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (500 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 800 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 500 mL) şi saramură (3 x 500 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu 5% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat sub forma unui ulei: LCMS (ESI) calculat pentru $C_{16}H_{24}N_2O_5$ $[M + 1]^+$: 325, găsit 325.

Etapa C: (*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metan sulfonat

La o soluţie agitată din (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil) dicarbamat (8,20 g, 25 mmoli) in DCM (100 mL) s-a adăugat TEA (10,4 mL, 75 mmoli) şi MsCl (2,38 mL, 30 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (500 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 800 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 500 mL) şi saramură (3 x 500 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu 5% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat sub forma unui ulei: LCMS $[M + 1]^+$: 403.

Etapa D: (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil) dicarbamat

La o soluţie din (*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)propil metansulfonat (2,00 g, 4,97 mmoli) in DMF (20 mL) s-a adăugat potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-ide (1,38 g, 7,45 mmoli). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil) dicarbamat sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 454.

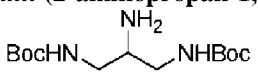
Etapa E: (*R*)-benzil *terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il) propan-1,2-diil) dicarbamat (1,80 g, 3,97 mmoli) in EtOH (2 mL) s-a adăugat $N_2H_4H_2O$ (80%, 5 mL, 3,97 mmoli).

Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH şi 1% apos NH_3 în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*R*)-benzil-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 323.

Exemplul de referinţă 30

Di-*terţ-butil* (2-aminopropan-1,3-diil)dicarbamat



Etapa A: Di-*terţ-butil* (2-hidroxipropan-1,3-diil)dicarbamat

La o soluţie din 1,3-diaminopropan-2-ol (10,0 g, 11 mmoli) şi KOH (16,0 g, 28 mmoli) în THF (50 mL) şi apă (50 mL) la temperatura camerei s-a adăugat $(Boc)_2O$ (64 mL, 28 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL), s-a extras cu EA (2 x 300 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da di-*terţ-butil* (2-hidroxipropan-1,3-diil)dicarbamat sub forma unui ulei: LC/MS $[M + 1]^+$: 291.

Etapa B: 2,2,12,12-Tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-7-il-metansulfonate

La o soluţie din di-*terţ-butil* (2-hidroxipropan-1,3-diil)dicarbamat (20,0 g, 68,9 mmoli) in DCM (200 mL) s-a adăugat MsCl (8,1 mL, 103 mmoli) în picătură la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (400 mL) şi apoi a fost spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 150 mL). Stratul organic colectat a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da 2,2,12,12-tetrametil -4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-7-il metansulfonat sub forma unui ulei, care a fost utilizat în etapa următoare direct, fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 369.

Etapa C: Di-*terţ-butil* (2-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,3-diil)dicarbamat

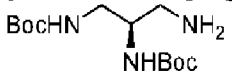
La o soluţie din 2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-7-il metansulfonat (20,0 g, 54,3 mmoli) in DMF (200 mL) la temperatura camerei s-a adăugat potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-id (10,0 g, 54,3 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (300 mL). Stratul apos a fost extras cu EA (3 x 100 mL) şi apoi straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 150 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da di-*terţ-butil* (2-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,3-diil)dicarbamat sub forma unui solid, care a fost utilizat in etapa următoare direct, fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 420.

Etapa D: Di-*terţ*-butil (2-aminopropan-1,3-diil)dicarbamat

La o soluţie din di-*terţ-butil* (2-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,3-diil) dicarbamat (14,0 g, 33,4 mmoli) in EtOH (100 mL) s-a adăugat la temperatura camerei $N_2H_4H_2O$ (80%, 6,7 g, 167 mmoli). Reacţia a fost lăsată să se încălzească la 80°C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 4 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu EtOH (2 x 50 mL). Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost recristalizat cu EA/PE (1:2) pentru a da di-*terţ-butil* (2-aminopropan-1,3-diil) dicarbamat sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 290.

Exemplul de referinţă 31

(*R*)-di-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat



Etapa A: (*S*)-di-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*S*)-metil 2,3-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoat (disponibil comercial sau preparat aşa cum a fost descris în WO 2006076706, 1,5 g, 4,71 mmoli) în THF (15 mL) s-a adăugat $LiAlH_4$ (0,27 g, 7,07 mmoli) în mai multe porţii la 5°C sub azot. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 5°C sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (30 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*S*)-di-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat sub forma unui lichid: LC/MS / $[M + 1]^+$: 291.

Etapa B: (*S*)-2,3-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat

La o soluţie din (*S*)-di-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat (0,8 g, 2,76 mmoli) şi TEA (0,84 g, 8,27 mmoli) în DCM (8 mL) s-a adăugat MsCl (0,47 g, 4,13 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*S*)-2,3-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat sub forma unui solid, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 369.

Etapa C: (*S*)-di-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil)dicarbamat

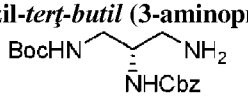
La o soluţie din (*S*)-2,3-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat (1,1 g, 2,99 mmoli) in DMF (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-idă (0,83 g, 4,48 mmoli). Apoi, amestecul a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 420.

Etapa D: (*R*)-di-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*S*)-di-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil) dicarbamat (0,5 g, 1,19 mmol) in EtOH (5 mL) s-a adăugat la temperatura camerei $N_2H_4H_2O$ (80%, 0,12 g, 3,58 mmoli). Reacţia a fost lăsată să se încălzească la 80°C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 4 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu EtOH (2 x 50 mL). Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*R*)-di-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat sub forma unui solid, care a fost utilizat direct pentru Etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 290.

Exemplul de referinţă 32

(*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat



Etapa A: (*R*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat

La o soluţie din (*R*)-benzil-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat (2 g, 6,17 mmoli) in DCM (20 mL) s-a adăugat TEA (2,6 mL, 18,50 mmoli), MsCl (0,96 mL, 12,33 mmoli) şi DMAP (0,15 g, 1,23 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei Timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produs brut sub forma unui ulei, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 403.

Etapa B: (*R*)-benzil *terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil) dicarbamat

La o soluţie din (*R*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)propil metansulfonat (3,0 g, 7,45 mmoli) in DMF (50 mL) s-a adăugat la temperatura camerei potasiu

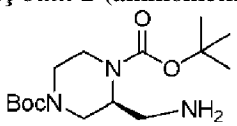
1,3-dioxoizoindolin-2-id (2,76 g, 14,90 mmoli). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 12 ore. Amestecul rezultat a fost lasat să se răcească la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (200 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 60% in PE pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 454.

Etapa C: (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*R*)-benzil-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil) dicarbamat (3,0 g, 6,62 mmoli) in EtOH (50 mL), s-a adăugat la temperatura camerei $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80%, 0,99 g, 19,85 mmoli). Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost lasat să se răcească la temperatura camerei. Reacţia rezultată a fost stinsă cu apă (200 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE pentru a da (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 324.

Exemplul de referinţă 33

(*S*)-di-*terţ-butil* 2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilat



Etapa A: (*R*)-1,4-di-*terţ-butil* 2-metil piperazin-1,2,4-tricarboxilat

La o soluţie din (*R*)-1-*terţ-butil* 2-metil piperazin-1,2-dicarboxilat (2,00 g, 8,19 mmoli) şi TEA (3,42 mL, 24,57 mmoli) in DCM (20 mL) s-a adăugat $(Boc)_2O$ (2,28 mL, 9,83 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 70 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 150 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au uscat filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui ulei: LC/MS $[M + 1]^+$: 345.

Etapa B: (*R*)-di-*terţ-butil* 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilat

La o soluţie din (*R*)-1,4-di-*terţ-butil* 2-metil piperazin-1,2,4-tricarboxilat (2,00 g, 5,81 mmoli) in THF (30 mL) s-a adăugat $LiAlH_4$ (0,44 g, 11,61 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu NaOH (1 M, 50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 70 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui ulei: LC/MS $[M + 1]^+$: 317.

Etapa C: (*S*)-di-*terţ-butil*2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat

La o soluţie din (*R*)-di-*terţ-butil*2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilat (1,00 g, 3,16 mmoli), trifenilfosfină (0,83 g, 3,16 mmoli) şi izoindolin-1,3-dionă (0,47 g, 3,16 mmoli) în THF (20 mL) s-a adăugat DIAD (0,62 mL, 3,16 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 70 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicageleluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 446.

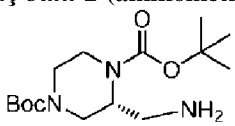
Etapa D: (*S*)-di-*terţ-butil* 2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilat

La o soluţie din (*S*)-di-*terţ-butil* 2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat (1,30 g, 2,92 mmoli) in EtOH (30 mL) s-a adăugat la temperatura camerei $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80%, 0,58 g, 14,59 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Amestecul

rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (100 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 80 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei, care a fost utilizat direct in etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 316.

Exemplul de referinţă 34

(*R*)-di-*terţ-butil* 2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilat



Etapa A: (S)-1,4-di-*terţ-butil*-2-metil-piperazin-1,2,4-tricarboxilat

La o soluţie din (*S*)-1-*terţ-butil*-2-metil-piperazin-1,2-dicarboxilat (2,0 g, 8,19 mmoli) şi TEA (2,28 mL, 16,37 mmoli) in DCM (20 mL) s-a adăugat $(Boc)_2O$ (2,85 mL, 12,28 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 70 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 150 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui ulei: LC/MS $[M + 1]^+$: 345.

Etapa B: (*S*)-di-*terţ-butil*-2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilat

La o soluţie din (*S*)-1,4-di-*terţ-butil*-2-metil -piperazin-1,2,4-tricarboxilat (1,50 g, 4,36 mmoli) in THF (20 mL) s-a adăugat $LiAlH_4$ (0,33 g, 8,71 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu NaOH (1 M, 40 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 70 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*S*)-di-*terţ-butil* -2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilat sub forma unui ulei: LC/MS $[M + 1]^+$: 317.

Etapa C: (*R*)-di-*terţ*-butil-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat

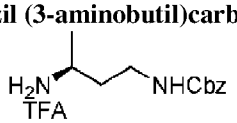
La o soluţie din (*S*)-di-*terţ-butil*-2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilat (1,10 g, 3,48 mmoli), trifenilfosfină (1,82 g, 6,95 mmoli) şi izoindolin-1,3-dionă (1,02 g, 6,95 mmoli) în THF (15 mL) s-a adăugat DIAD (1,35 mL, 6,95 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 70 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui ulei: LC/MS / $[M + 1]^+$: 446.

Etapa D: (*R*)-di-*terţ-butil*-2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilat

La o soluţie din (*R*)-di-*terţ-butil*-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat (1,20 g, 2,69 mmoli) in EtOH (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0,26 g, 8,08 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost evaporat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (100 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 80 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui ulei, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 316.

Exemplul de referinţă 35

(*S*)-benzil (3-aminobutil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat



Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* (4-hidroxibutan-2-il)carbamat

La o soluţie din acid (*S*)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)butanoic (5,0 g, 24,60 mmoli) in THF (30 mL) s-a adăugat BF_3·THF (49 mL, 49 mmoli, 1 M) în picătură la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 25% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui ulei: LC/MS $[M + 1]^+$: 190.

Etapa B: (*S*)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)butil metansulfonat

La o soluţie din (*S*)-*terţ-butil* (4-hidroxibutan-2-il)carbamat (2,5 g, 13,21 mmoli) şi TEA (5,5 mL, 39,60 mmoli) in DCM (50 mL) s-a adăugat MsCl (1,5 mL, 19,81 mmoli) în picătură la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (100 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui ulei care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 268.

Etapa C: (*S*)-*terţ*-butil (4-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)butan-2-il)carbamat

La o soluţie din (*S*)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)butilmetansulfonat (3,0 g, 11,22 mmoli) in DMF (40 mL) s-a adăugat la temperatura camerei potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-id (3,0 g, 16,83 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 50°C timp de 3 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 20% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 319.

Etapa D: (*S*)-*terţ-butil* (4-aminobutan-2-il)carbamat

La o soluţie din (*S*)-*terţ-butil* (4-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)butan-2-il)carbamat (2,7 g , 8,48 mmoli) in EtOH (50 mL) s-a adăugat N_2H_4·H_2O (80%, 0,85 g, 16,96 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*S*)-*terţ-butil* (4-aminobutan-2-il)carbamat sub forma unui ulei care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa E : (*S*)-benzil *terţ-butil* butan-1,3-diildicarbamat

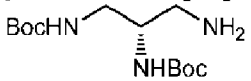
La o soluţie din (*S*)-*terţ-butil* (4-aminobutan-2-il)carbamat (1,4 g, 7,44 mmoli) in DCM (15 mL) s-a adăugat la temperatura camerei TEA (1,5 g, 14,87 mmoli) şi CbzCl (1,5 g, 8,55 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (100 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui ulei care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa F: (*S*)-benzil (3-aminobutil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat

O soluţie din (*S*)-benzil *terţ-butil* butan-1,3-diildicarbamat (1 g, 3,1 mmoli) in TFA (8 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da (*S*)-benzil(3-aminobutil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat sub forma unui ulei care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1\text{-TFA}]^+$: 223

Exemplul de referinţă 36

(*S*)-di-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat



Etapa A: (*R*)-23-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat

MsCl (0,59 g, 5,16 mmoli) s-a adăugat la di-terţ-butil (3-hidroxipropan-1,2-diil)(R)-dicarbamat (J. Med. Chem. 2010, 53(8), 3198-3213; 1,0 g, 3,44 mmoli) şi TEA (1,0 g, 10,34 mmoli) in DCM (10 mL) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost lasat să se încălzească la temperatura camerei şi a fost agitat timp de 1 h. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi

saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul dorit care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 369.

Etapa B: (*R*)-di-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil)dicarbamat

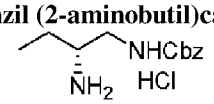
La o soluţie din (*R*)-2,3-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propil metansulfonat (1,4 g, 0,38 mmol) in DMF (15 mL) s-a adăugat la temperatura camerei potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-id (1,41 g, 7,60 mmoli). Apoi amestecul a fost agitat la 60°C timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LC/MS $[M + 1]^+$: 420.

Etapa C: (*S*)-di-*terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*R*)-di-*terţ-butil* (3-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)propan-1,2-diil)dicarbamat (1,0 g, 2,38 mmoli) in EtOH (10 mL) s-a adăugat $N_2H_4H_2O$ (80%, 0,36 g, 7,15 mmoli). Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 1 h. Amestecul de reacţie a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid la compusul dorit sub forma unui solid care a fost utilizat fără altă purificare pentru a obţine compuşii din invenţie: LC/MS $[M + 1]^+$: 290.

Exemplul de referinţă 37

(*R*)-benzil (2-aminobutil)carbamat clorhidrat



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamat

La o soluţie din (*R*)-2-aminobutanamidă clorhidrat (5,0 g, 36,1 mmoli) în MeOH (100 mL) s-au adăugat TEA (13,7 mL, 98 mmoli) şi BoC_2O (15,8 g, 72,2 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apos HCl (1 M, 2 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui solid, care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 203.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (1-aminobutan-2-il)carbamat

$BH_3 \cdot DMS$ (9,39 g, 124 mmoli) s-a adăugat în picătură la o soluţie agitată din (*R*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamat (5i0 g, 24i72 mmoli) in THF (50 mL) la 0°C. Amestecul a fost degazat de trei ori cu azot. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 12 ore la temperatura camerei sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apos NaOH (1 M, 150 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa C: (*R*)-benzil *terţ-butil* butan-1,2-diildicarbamat

Cloroformiatul de benzil (8,16 g, 47,8 mmoli) şi TEA (10 mL, 71,7 mmoli) s-au adăugat la o soluţie din (R)-terţ-butil (1-aminobutan-2-il)carbamat (4,50 g, 23,90 mmoli) in DCM (50 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 20% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LC/MS $[M + 1]^+$: 323.

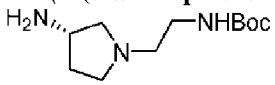
Etapa D: (*R*)-benzil (2-aminobutil)carbamat clorhidrat

O soluţie de (*R*)-benzil *terţ-butil* butan-1,2-diildicarbamat (1,0 g, 3,10 mmolii) in HCl (1M în dioxan) (10 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da crude (*R*)-benzil (2-aminobutil)carbamat clorhidrat sub forma

unui solid, care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS [M + 1 - HCl]$^+$: 223.

Exemplul de referinţă 38

(*S*)-*terţ-butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat



Etapa A: benzil (S)-(1-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)pirolidin-3-il)carbamat

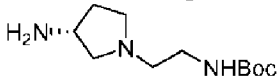
Terţ-butil (2-brometil)carbamat (4,5 g, 20 mmoli) şi Na_2CO_3 (2,9 g, 27 mmoli) s-au adăugat la o soluţie din (*S*)-benzilpirolidin-3-ilcarbamat (3 g, 13,5 mmoli) in DMF (15 mL). Amestecul a fost agitat timp de 10 ore la temperatura camerei. Apoi amestecul a fost turnat în apă (60 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (2 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare direct fără altă purificare: LC/MS [M + 1]$^+$: 364.

Etapa B: (*S*)-*terţ-butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat

La o soluţie din benzil (S)-(1-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)pirolidin-3-il)carbamat (4,8 g, 13 mmoli) in MeOH (15 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2$/C (20% Pd, 2 g). Amestecul a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Apoi amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub hidrogen timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost filtrat prin Celită. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LC/MS [M + 1 - 100]$^+$: 130.

Exemplul de referinţă 39

(*R*)-*terţ-butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat



Etapa A: terţ-butil (R)-(2-(3-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-il)etil) carbamat

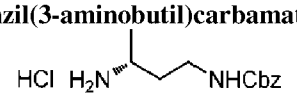
Terţ-butil (2-brometil)carbamat (4,48 g, 19,98 mmoli) s-a adăugat la un amestec din (*R*)-benzilpirolidin-3-ilcarbamat (2,2 g, 9,99 mmoli) şi K_2CO_3 (4,14 g, 30,0 mmoli) in DMF (40 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 4 ore la temperatura camerei sub azot. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul dorit: LC/MS [M + 1]$^+$: 364.

Etapa B : (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat

Pd(OH)2/C (20% Pd, 0,30 g, 2,14 mmoli) s-a adăugat la o soluţie din terţ-butil (R)-(2-(3-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-il)etil)carbamat (2,96 g, 8,14 mmoli) in MeOH (30 mL). Amestecul de reacţie a fost degazat de trei ori cu hidrogen şi s-a agitat timp de 6 ore la temperatura camerei sub hidrogen (circa 1,5 atm.). Soluţia rezultată a fost filtrată şi precipitatul a fost spălat cu MeOH (3 x 100 mL). Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui ulei care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS [M + 1]$^+$: 230.

Exemplul de referinţă 40

(*R*)-benzil(3-aminobutil)carbamat clorhidrat



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (4-hidroxibutan-2-il)carbamat

BF_3·THF (84 mL, 84,0 mmoli, 1 M) s-a adăugat în picătură la 0°C la o soluţie din acid (*R*)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)butanoic (8,5 g, 41,8 mmoli) in THF (10 mL). Amestecul de

reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui ulei: LC/MS $[M + 1 - 56]^+$: 134.

Etapa B: (*R*)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)butil metansulfonat

TEA (7,0 g, 69,7 mmoli) şi MsCl (2,7 mL, 34,9 mmoli) s-au adăugat la o soluţie din (R)-*terţ-butil* (4-hidroxibutan-2-il)carbamat (4,4 g, 23,3 mmoli) in DCM (100 mL) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (300 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 200 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 10% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*R*)-3-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)butil metansulfonate sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 268.

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil* (4-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)butan-2-il)carbamat

Potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-idă (5,7 g, 30,0 mmoli) s-a adăugat la o soluţie din (*R*)-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)butil metansulfonat (5,5 g, 20,0 mmoli) in DMF (20 mL). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore, s-a diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Fracţiile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul dorit sub forma unui solid care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LC/MS $[M + 1]^+$: 319.

Etapa D: (*R*)-*terţ-butil* (4-aminobutan-2-il)carbamat

$N_2H_4H_2O$ (1,44 g, 28,30 mmoli) s-a adăugat la o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (4-(1,3-dioxoizoindolin-2-il)butan-2-il)carbamat (4,5 g, 14,10 mmoli) in EtOH (2 mL). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră, apoi a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*R*)-*terţ-butil* (4-aminobutan-2-il)carbamat sub forma unui ulei care a fost utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 189.

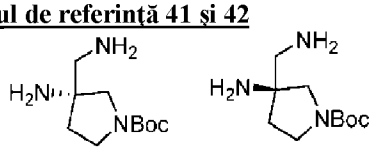
Etapa E: (*R*)-benzil *terţ-butil* butan-1,3-diildicarbamat

TEA (4,4 mL, 31,90 mmoli) şi CbzCl (1.7 mL, 12,20 mmoli) s-au adăugat la o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (4-aminobutan-2-il)carbamat (2,0 g, 10,60 mmoli) în THF (10 mL) şi apă (10 mL) la 0°C pe timp de 5 minute. Reacţia a fost agitată timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 30 mL), $NaHCO_3$ saturat apos (3 x 30 mL) şi saramură (3 x 30 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*R*)-benzil *terţ-butil* butan-1,3-diildicarbamat sub forma unui solid care a fost utilizat in etapa următoare direct fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa F: (*R*)-benzil (3-aminobutil)carbamat clorhidrat

La o soluţie din (*R*)-benzil terţ-butil butan-1,3-diildicarbamat (1,0 g, 3,10 mmoli) in 1.4-dioxan (10 mL) s-a adăugat HCl concentrat (1 mL, 12 M). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da (*R*)-benzil (3-aminobutil)carbamat clorhidrat sub forma unui ulei care a fost utilizat la prepararea compuşilor finali fără altă purificare: LCMS $[M + 1 - HCl]^+$: 223.

Exemplul de referinţă 41 şi 42



41 42

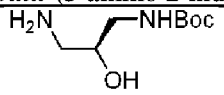
(*R*)-and (*S*)-*terţ-butil*-3-amino-3-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat

Terţ-butil 3-amino-3-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (2,0 g, 9,29 mmoli), preparat urmand detaliile descrise in Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 1181-1184), a fost separate prin Chiral Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Chiralpak AD-H, 2 x 25

cm; Fază mobilă A: CO_2 (70%), Fază mobilă B: MeOH (2 mmoli/L NH_3/MeOH): 30%; rată de curgere: 40 mL/min; Detector: 210 nm; Timp retenţie: RT_1: 2,27 min; RT_2: 3,30 min; Temperatură: 25°C. A fost obţinut enantiomerul **41** (R)-terţ-butil 3-amino-3-(aminometil) pirolidin-1-carboxilat, la 2,27 min, care eluează mai repede, sub forma unui ulei: LCMS (ESI) calculat pentru $C_{10}H_{21}N_3O_2$ [M + 1]$^+$: 216, găsit 216. La 3,30 min a fost obţinut enantiomerul **42** (*S*)-*terţ-butil* 3-amino-3-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat, care eluează mai lent, sub forma unui ulei: LCMS (ESI) calculat pentru $C_{10}H_{21}N_3O_2$ [M + 1]$^+$: 216, găsit 216.

Exemplul de referinţă 43

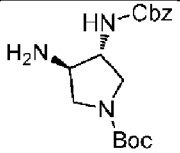
(*S*)-*terţ-butil*-(3-amino-2-hidroxipropil)carbamat



NH_3·25% in H_2O (20 mL) s-a adăugat la o soluţie agitată din (*R*)-*terţ-butil*-(oxiran-2-ilmetil)carbamat (1,50 g, 8,70 mmoli) in EtOH (5 mL) la 0°C. Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi s-a concentrat sub vid pentru a da (*S*)-*terţ-butil*-(3-amino-2-hidroxipropil) carbamat sub forma unui solid care a fost utilizat pentru a obţine compuşii finali din invenţie fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 191.

Exemplul de referinţă 44

(3*S*,4*R*)-*terţ-butil*-amino-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat



Etapa A: *terţ-butil* (3*R*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat

Cbz-Cl (10,12 g, 59,3 mmoli) s-a adăugat în picătură la un amestec din (3*R*,4*R*)-*terţ-butil* 3-amino-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat (10,0 g, 49,40 mmoli) şi Na_2CO_3 (6,29 g, 59,30 mmoli) in 1.4-dioxan (100 mL) şi apă (100 mL) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră sub azot. Soluţia rezultată a fost extrasă cu EA (3 x 100 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu NaOH apos (1 M, 2 x 100 mL) şi saramură (2 x 100 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH in DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul dorit: LCMS [M + 23]$^+$: 359.

Etapa B: (3*R*,4*R*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi) pirolidine -1-carboxilat

MsCl (10,9 g, 95 mmoli) s-a adăugat în picătură la o soluţie din *terţ-butil (3R,4R)-3-*(((benziloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat (16,0 g, 47,6 mmoli) şi TEA (13,2 mL, 95 mmoli) în DCM (200 mL) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h sub azot. Soluţia rezultată a fost stinsă cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 32%în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (3*R*,4*R*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi) pirolidin-1-carboxilat sub forma unui solid: LCMS [M + 23]$^+$: 437.

Etapa C: (3*S*,4*R*)-*terţ-butil* 3-azido-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidine-1-carboxilat

NaN_3 (12,8 g, 198 mmoli) s-a adăugat la temperatura camerei la o soluţie din (3*R*,4*R*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi)pirolidin-1-carboxilat (20,5 g, 49,5 mmoli) in DMF (200 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 100°C timp de 3 ore sub azot. Soluţia rezultată a fost stinsă cu apă (200 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (3*S*,4*R*)-*terţ-butil*-3-azido-4-

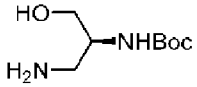
(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat sub forma unui ulei care a fost utilizat in etapa următoare direct fără altă purificare: LCMS [M + 23]$^+$: 384.

Etapa D: (3*S*,4*R*)-*terţ-butil* 3-amino-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (3*S*,4*R*)-*terţ-butil*-3-azido-4-(((benziloxi)carbonil)amino) pirolidin-1-carboxilat (17,8 g, 49,30 mmoli) în THF (200 mL) şi apă (20 mL) la temperatura camerei s-a adăugat trifenilfosfină (15,5 g, 59,10 mmoli). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 16 ore sub azot. Soluţia rezultată a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 5% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei: LCMS [M + 23]$^+$: 358.

Exemplul de referinţă 45

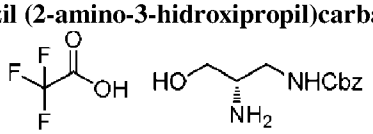
(*S*)-*terţ-butil* (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamat



$Pd(OH)_2/C$ (20% Pd, 0,46 g) s-a adăugat la temperatura camerei la o soluţie din (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat (2,10 g, 6,47 mmoli) in MeOH (20 mL). Amestecul de reacţie a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 12 ore la temperatura camerei sub hidrogen (1,5 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu MeOH (3 x 20 mL). Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu 45% MeOH şi 5% $NH_3 \cdot H_2O$ in DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da metil-2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 191.

Exemplul de referinţă 46

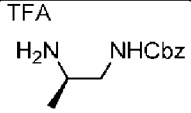
(*S*)-benzil (2-amino-3-hidroxipropil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat



La o soluţie agitată din (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat (1,20 g, 3,70 mmoli) in DCM (10 mL) la 0°C s-a adăugat TFA (3,3 mL). Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 2 ore la 0°C. Soluţia a fost concentrată sub vid pentru a da (*S*)-benzil (2-amino-3-hidroxipropil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat sub forma unui solid care a fost utilizat pentru a obţine compuşii finali din invenţie direct, fără altă purificare: LCMS [M + 1 - TFA]$^+$: 225.

Exemplul de referinţă 47

(*R*)-benzil (2-aminopropil) carbamat 2,2,2-trifluoracetat



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxopropan-2-il) carbamat

La o suspensie de (*R*)-2-aminopropanamidă clorhidrat (100 g, 0,80 mmol) în MeOH (1000 mL) s-au adăugat TEA (244 g, 2,41 mol) şi $(Boc)_2O$ (263 g, 1,20 mol) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (1 L) şi s/a extras cu EA (3 x 1.5 L). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 2 L), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 189.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (1-aminopropan-2-il) carbamat

La o suspensie din (*R*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxopropan-2-il) carbamat (120 g, 0,64 mol) in THF (200 mL) la 0°C s-a adăugat BH_3-DMS (128 mL, 1,28 mol, 10 M). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 4 ore la 45°C. Amestecul rezultat a fost stins cu NaOH apos (1,0 M, 1,0 L) şi a fost extras cu EA (3 x 1 L). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 1.5 L), s-au

uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (R)-terţ-butil (1-aminopropan-2-il)carbamat sub forma unui ulei care a fost utilizat in etapa următoare direct, fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 175.

Etapa C: (*R*)-benzil-*terţ-butil*propan-1,2-diildicarbamat

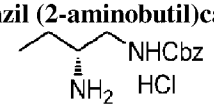
La o soluţie din (R)-terţ-butil (1-aminopropan-2-il)carbamat (3 g, 17,2 mmoli) in DCM (40 mL) s-au adăugat TEA (7,20 mL, 51,70 mmoli) şi Cbz-Cl (5,87 g, 34,4 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel cu EA 20% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*R*)-benzil -*terţ-butil* propan-1,2-diildicarbamat sub forma unui solid; LCMS $[M + 1]^+$: 309.

Etapa D: (*R*)-benzil (2-aminopropil) carbamat 222-trifluoracetat

O soluţie de (*R*)-benzil-*terţ-butil*-propan-1,2-diildicarbamat (1,10 g, 3,57 mmoli) in TFA (15,0 ml, 214 mmoli) şi DCM (15,0 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei care a fost utilizat pentru a obţine compuşii finali din invenţie fără altă purificare: LCMS [M - TFA + 1]$^+$: 209.

Exemplul de referinţă 48

(*R*)-benzil (2-aminobutil)carbamat clorhidrat



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamat

La o soluţie din (*R*)-2-aminobutanamidă clorhidrat (5,0 g, 36,10 mmoli) în MeOH (50 mL) s-au adăugat $(Boc)_2O$ (15,8 g, 72,20 mmoli) şi TEA (13,7 mL, 98,00 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei. timp de 3 h. Amestecul rezultat a fost stins cu H_2O (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu HCl (1 M, 2 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid care a fost utilizat in etapa următoare direct, fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 203.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (1-aminobutan-2-il)carbamat

La o soluţie din (R)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamat (5,0 g, 24,7 mmoli) in THF (50 mL) la 0°C s-a adăugat în picătură $BH_3 \cdot Me_2S$ (9,39 g, 124,0 mmoli, 10 M). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 12 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacţie rezultat a fost stins cu NaOH apos (1 M, 150 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*R*)-*terţ-butil* (1-aminobutan-2-il)carbamat sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare direct, fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa C: (*R*)-benzil *terţ-butil* butan-1,2-diildicarbamat

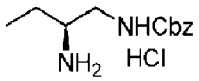
La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (1-aminobutan-2-il)carbamat (4,5 g, 23,90 mmoli) in DCM (50 mL) s-au adăugat CbzCl (8,16 g, 47,80 mmoli) şi TEA (7,26 g, 71,70 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 10 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 20% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*R*)-benzil *terţ-butil* butan-1,2-diildicarbamat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa D: (*R*)-benzil(2-aminobutil)carbamat clorhidrat

O soluţie din (*R*)-benzil-*terţ-butil* butan-1,2-diildicarbamat (1,0 g, 3,10 mmoli) in HCl (1 M în dioxan) (10 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1 - HCl]^+$: 223.

Exemplul de referinţă 49

(*S*)-Benzil(2-aminobutl)carbamat clorhidrat



Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris în Exemplul de referinţă 48 Etapa A utilizand (*S*)-2-aminobutanamidă clorhidrat (10 g, 65,50 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 203.

Etapa B: (*S*)-*terţ-butil* (1-aminobutan-2-il)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris în Exemplul de referinţă 48 Etapa B utilizand (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamat (3 g, 14,83 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 189.

Etapa C: (*S*)-benzil *terţ*-butilbutan-1,2-diildicarbamat

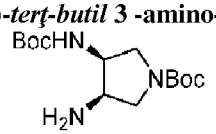
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris în Exemplul de referinţă 48 Etapa C utilizand (*S*)-*terţ-butil* (1-aminobutan-2-il)carbamat (1,0 g, 5,31 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 323.

Etapa D: (*S*)-benzil (2-aminobutil)carbamat clorhidrat

ompusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris în Exemplul de referinţă 48 Etapa D utilizand (*S*)-benzil *terţ-butil* butan-1,2-diildicarbamat (1 g, 3,10 mmoli): LCMS [M + 1 - HCl]$^+$: 223.

Exemplul de referinţă 50

(*3R*, 4*S*)-*terţ-butil* 3 -amino-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat



Etapa A: (3*R*, *4S*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((terţ-butoxi-carbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat

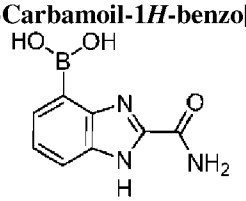
La o soluţie agitată din (*3S*,4*R*)-*terţ-butil*-3-amino-4-(((benziloxi)carbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat (Exemplul de referinţă 44, 2,3 g, 6,72 mmoli) in 1.4-dioxan (15 mL) şi apă (15 mL), într-o baie de gheaţă, s-au adăugat TEA (1,02 g, 10,10 mmoli) şi $(BOC)_2O$ (1,76 g, 8,07 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu Et_2O (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu Na_2CO_3 saturat apos (2 x 100 mL) şi saramură (2 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare direct, fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 436.

Etapa B: (3*R*, 4*S*)-*terţ-butil* 3-amino-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*3R*, 4*S*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat (2,20 g, 4,95 mmoli) in MeOH (20 mL) s-a adăugat la temperatura camerei $Pd(OH)_2/C$ (20% Pd, 0,35 g, 0,50 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 ore la temperatura camerei sub hidrogen (1.5 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da (*3R*, 4*S*)-*terţ-butil*-3-amino-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat sub forma unui solid care a fost utilizat pentru a obţine compuşii din invenţie fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 302.

Exemplul de referinţă 51

Acid (2-Carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric



Etapa A: 4-Brom-2-(triclormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

La o soluţie agitată din 3-brombenzen-1,2-diamină (10,0 g, 53,50 mmoli) în AcOH (50 mL), la temperatura camerei, s-a adăugat benzil 2,2,2-tricloracetimidat (13,50 g, 53,50 mmoli). Soluţia de reacţie a fost agitată la temperatura camerei. timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost turnat În apă (300 mL) şi solidul a fost precipitat. Amestecul rezultat a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă (3 x 50 mL) şi s-a uscat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid care a fost utilizat in etapa următoare direct, fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 315.

Etapa B: 4-Brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonitril

La o soluţie din NH_3 lichid (20 mL) s-a adăugat la -78°C 4-brom-2-(triclormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (10,00 g, 31,80 mmoli). Amestecul a fost agitat la -78°C timp de 20 min. Amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După ce amoniacul a fost evaporat, reziduul a fost dizolvat în EA (300 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (3 x 200 mL), s-a uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 4-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonitril sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 222, 224.

Etapa C: 4-Brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamidă

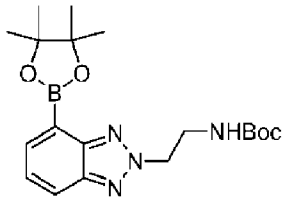
La o soluţie din 4-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonitril (0,50 g, 2,25 mmoli) in MeOH (10 mL) şi apă (5 mL) s-au adăugat H_2O_2 30% (0,3 mL, 2,25 mmoli) şi KOH (0,63 g, 11,26 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 25°C timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH in DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 240, 242.

Etapa D: Acid (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric

La o soluţie din 4-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamidă (0,75 g, 3,12 mmoli) în 1.4-dioxan (6 mL) s-au adăugat KOAc (1,23 g, 12,50 mmoli), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,51 g, 0,63 mmol) şi 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (2,12 g, 9,37 mmoli). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 16 h la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin RPLC cu următoarele condiţii: Coloană: C18; fază mobilă: ACN/apă (0,5% TFA); rată de curgere: 60 mL/min; Gradient: 5%-30% ACN în apă in 30 min; Timp de retenţie: 20 min; Detector: UV 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric acid sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 206.

Exemplul de referinţă 52

***Terţ-butil* (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3] triazol-2-il)etil)carbamat**



Etapa A: 4-Brom-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol

La o soluţie din 3-brombenzen-1,2-diamină (2,3 g, 12,5 mmoli) în AcOH (10 mL) şi apă (4 mL) s-a adăugat în mai multe porţii la 0°C azotit de sodiu (1,7 g, 25,0 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. timp de 4 h. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da 4-brom-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare direct fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 198, 200.

Etapa B: *Terţ-butil* (2-(4-brom-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)etil)carbamat

La o soluţie din 4-brom-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (2 g, 10 mmoli) şi *terţ-butil* (2-brometil) carbamat (3,4 g, 15 mmoli) in DMF (15 mL) s-a adăugat la 0°C Na_2CO_3 (2,6 g, 25 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul

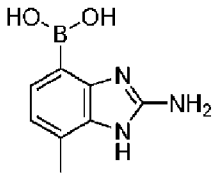
rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 80 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 15%în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 341, 343.

Etapa C: *Terţ-butil* (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*] [1 ,2,3]triazol-2-il)etil)carbamat

4,4,4',4',5,5,5',5' -octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (4,47 g, 17,58 mmoli), KOAc (0,86 g, 8,79 mmoli) şi $Pd(dppf)Cl_2$ aduct cu CH_2Cl_2 (0,48 g, 0,59 mmol) s-au adăugat la o soluţie din *terţ-butil* (2-(4-brom-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)etil) carbamat (1,0 g, 2,93 mmoli) in 1.4-dioxan (10 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 16 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 20% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il) etil)carbamat sub forma unui ulei: LCMS $[M + 1]^+$: 389.

Exemplul de referinţă 53

Acid 2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilboric



Etapa A: 4-Metilbenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol

La o soluţie din 3-metilbenzen-1,2-diamină (10,0 g, 82 mmoli) şi TEA (45,6 mL, 327 mmoli) in DCM (200 mL) s-a adăugat foarte încet, în picătură, $SOCl_2$ (18 mL, 246 mmoli). Amestecul de reacţie a fost refluxat timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu apă (700 mL) şi apoi a fost extras cu DCM (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (2 x 200 mL), saramură (2 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 1%în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 4-metilbenzo[*c*] [1,2,5]tiadiazol sub forma unui ulei: LCMS $[M +1]^+$: 151.

Etapa B: 4-Brom-7-metilbenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol

La o soluţie din 4-metilbenzo[c][1,2,5]tiadiazol (11 g, 73,2 mmoli) in 48% HBr apos (120 mL, 1,06 mol) s-a adăugat Br_2 (7,6 mL, 146 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu DCM (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (2 x 200 mL) şi saramură (2 x 200 mL), s-au uscat pe $MgSO_4$ anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M +1]^+$: 229, 231.

Etapa C: 3-Brom-6-metilbenzen-1,2-diamină

La o soluţie din 4-brom-7-metilbenzo[c][1,2,5]tiadiazol (4,0 g, 17,46 mmoli) in MeOH (80 mL) s-au adăugat la 0°C $NaBH_4$ (1,3 g, 34,90 mmoli) şi clorură de cobalt (II) hexahidrat (0,4 g, 1,75 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 70°C timp de 3 ore. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei şi apoi a fost filtrat pentru a îndepărta solidul. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat în apă (100 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 20% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 3-brom-6-metilbenzen-1,2-diamină sub forma unui ulei: LCMS $[M +1]^+$: 201, 203.

Etapa D: 4-Brom-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amină

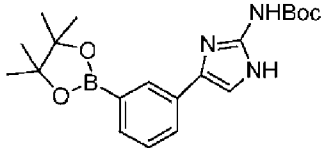
La o soluţie din 3-brom-6-metilbenzen-1,2-diamină (2,00 g, 9,95 mmoli) în MeOH (20 mL) la 0°C s-a adăugat BrCN (1,05 g, 9,95 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 90 min. Amestecul de reacţie a fost turnat peste $NaHCO_3$ saturat apos (50 mL). Solidul a fost precipitated şi s-a filtrat. Precipitatul a fost uscat sub vid pentru a da produsul dorit care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 226, 228.

Etapa E: Acid 2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilboric

5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (4,50 g, 19,91 mmoli), precatalizator PPh_3 a 2-a Generaţie (0,69 g, 1,19 mmol) şi KOAc (2,3 g, 23,90 mmoli) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie din 4-brom-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amină (1,80 g, 7,96 mmoli) in 1.4-dioxan (18 mL). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin RPLC cu următoarele condiţii: Coloană: C18; fază mobilă: ACN/apă (0,5% TFA); Rată de curgere: 60 mL/min; Gradient: 5%-30% ACN în apă în 30 min; Timp de retenţie: 20 min; Detector: 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu acid sub forma unui solid: LCMS [M + 1192.

Exemplul de referinţă 54

***Terţ-butil* (4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il) carbamat**



Etapa A: *Terţ-butil* (4-(3-bromfenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamat

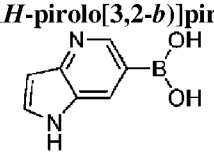
La o soluţie din 2-brom-1-(3-bromfenil)etanonă (3 g, 10,79 mmoli) în DMF (30 mL) s-a adăugat *terţ-butil-N*-carbamimidoilcarbamat (3,5 g, 21,59 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (60 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 15% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (4-(3-bromfenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 338, 340.

Etapa B: *Terţ-butil* (4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol -2-il)carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (4-(3-bromfenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamat (1,5 g, 4,44 mmoli) in 1.4-dioxan (20 mL) s-au adăugat 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil -2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,3 g, 8,87 mmoli), Pd(dppf)Cl_2 aduct CH_2Cl_2 (0,6 g, 0,68 mmol) şi KOAc (1,3 g, 13,31 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 ore sub azot la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 386.

Exemplul de referinţă 55

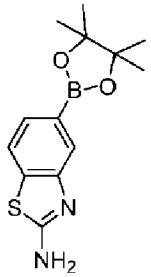
Acid (1*H*-pirolo[3,2-*b*)]piridin-6-il)boric



KOAc (1,5 g, 15,20 mmoli), precatalizator XPhos a 2-a Generaţie (1,2 g, 1,52 mmol) şi 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,6 g, 10,15 mmoli) s-au adăugat la o soluţie din 6-brom-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridină (1,0 g, 5,08 mmoli) în 1.4-dioxan (4 mL). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (30 mL) şi apoi a fost extras cu NaOH apos (2N, 2 x 100 mL). Straturile apoase combinate s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost agitat in MeOH/DCM (1/10, 100 mL) timp de 20 min. Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: $[M + 1]^+$: 163.

Exemplul de referinţă 56

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amină



Etapa A: *N*-((3-bromfenil)carbamotioil)benzamidă

3-bromanilina (3,50 mL, 32,1 mmoli) s-a adăugat în picătură la o soluţie din benzoil izotiocianat (5,81 g, 35,7 mmoli) în acetonă (50 mL) la 70°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la 70°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost turnat peste gheaţă-apă (100 mL), s-a agitat timp de 10 minute şi s-a filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă (10 mL) şi s-a uscat sub vid pentru a da produsul dorit sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 335, 337.

Etapa B: 1-(3-Bromfenil)tiouree

N-((3-bromfenil)carbamotioil)benzamidă (10,0 g, 29,8 mmoli) s-a adăugat la o soluţie din NaOH (10,0 g, 250 mmoli) în apă (100 mL) la 80°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 1 oră sub azot. Amestecul rezultat a fost turnat peste HCl apos rece gheaţă (6M, 30 mL) şi s-a agitat timp de 10 minute. Valoare pH-ului a fost ajustată la 10 cu $NH_3 \cdot 25\%$ H_2O. Solidul a fost precipitat şi s-a filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă (10 mL) şi s-a uscat sub vid. Solidul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 50% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 1-(3-bromfenil)tiouree sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 231, 233.

Etapa C: 5-Brombenzo[*d*]tiazol-2-amină

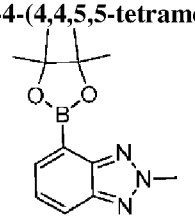
O soluţie de brom (0,86 mL, 16,79 mmoli) în AcOH (17.5 mL) s-a adăugat în picătură la 0°C la o soluţie din 1-(3-bromfenil)tiouree (4,00 g, 17,31 mmoli) in ACN (350 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu EA (10 mL) şi s-au uscat sub vid pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Select CSH Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm, Fază A: apă cu 0,05% TFA, Fază B: MeOH; Rată de curgere: 20; Volum injectat: 200 µL; Gradient: 30-100% B; Timp retenţie: 28 min (vârful mai rapid). Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 5-brombenzo[*d*]tiazol-2-amină sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 229, 231.

Etapa D: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amină

KOAc (5,27 g, 53,70 mmoli) şi precatalizator PCy_3 a 2-a Generaţie (2,11 g, 3,58 mmoli) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie din 5-brombenzo[d]tiazol-2-amină (4,10 g, 17,90 mmoli) şi 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (9,09 g, 35,80 mmoli) in 1.4-dioxan (100 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 4 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 277.

Exemplul de referinţă 57

2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol



Etapa A: 4-Brom-2-metil-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol

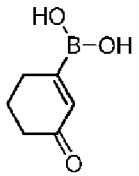
La un amestec din 4-brom-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (4,0 g, 20,20 mmoli) şi carbonat de potasiu (5,58 g, 40,40 mmoli) in DMF (40 mL) s-a adăugat la temperatura camerei timp de 2 min iodmetan (2,87 g, 20,20 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 h sub azot, apoi a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 7% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 4-brom-2-metil-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 212, 214.

Etapa B: 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3] triazol

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'- bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,72 g, 6,79 mmoli), KOAc (1,67 g, 16,98 mmoli) şi Pd(dppf)Cl_2 aduct CH_2Cl_2 (0,46 g, 0,57 mmol) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie din 4-brom-2-metil-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (1,20 g, 5,66 mmoli) in 1.4-dioxan (16 mL). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 10% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei: LCMS $[M + 1]^+$: 260.

Exemplul de referinţă 58

Acid 3-oxociclohex-1-enilboric



Etapa A: 3-Oxociclohex-1-enil-trifluormetansulfonat

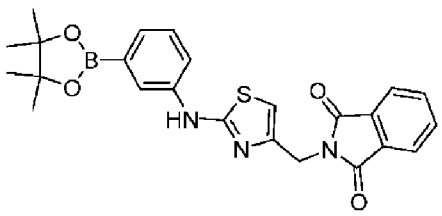
La o soluţie din ciclohexan-1,3-dionă (5,00 g, 44,6 mmoli) în DCM (50 mL) s-au adăugat la -78°C timp de 10 minute, sub azot, TEA (9,03 g, 89,4mmoli) şi Tf_2O (15,1 g, 53,6 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu $NaHCO_3$ saturat apos (50 mL) şi s-a extras cu DCM (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 10% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 3-oxociclohex-1-enil- trifluormetansulfonat sub forma unui ulei: LCMS $[M + 1]^+$: 245.

Etapa B: Acid 3-oxociclohex-1-enilboric

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (15.2 g, 60 mmoli), KOAc (8.80 g, 90 mmoli), Pd(dppf)Cl_2 aduct CH_2Cl_2 (2,50 g, 3,0 mmoli) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie din 3-oxociclohex-1-enil-trifluormetansulfonat (7,30 g, 30 mmoli) in 1.4-dioxan (100 mL). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 2 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (100 mL) şi s-a extras cu NaOH apos (2 M, 3 x 50 mL). Straturile apoase combinate s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin RPLC cu următoarele condiţii: Coloană: C18; fază mobilă: ACN/apă (1‰ TFA); Rată de curgere: 60 mL/min; Gradient: 10%-40% ACN în apă în 30 min; Timp de retenţie: 23 min; Detector: 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da acid 3-oxociclohex-1-enilbornic sub forma unui ulei: LCMS $[M + 1]^+$: 141.

Exemplul de referinţă 59

2-((2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol-4-il)metil)izoindolin-1,3-dionă



Etapa A: 2-((2-((3 -B romofenil)amino)tiazol-4-il)metil)izoindolin-1,3-dionă

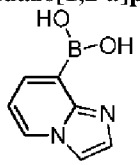
1,3-dibrompropan-2-ona (2,2 g, 10 mmoli) s-a adăugat la temperatura camerei la o soluţie agitată din 1-(3-bromfenil)tiouree (2,3 g, 10 mmoli) in NMP (20 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. La soluţia de reacţie s-au adăugat la temperatura camerei izoindolin-1,3-dionă (2,2 g, 14,9 mmoli) şi K_2CO_3 (2,8 g, 19,9 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 2-((2-((3-bromfenil)amino)tiazol-4-il) metil)izoindolin-1,3-dionă sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 414, 416.

Etapa B: 2-((2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol-4-il) metil)izoindolin-1,3 -dionă

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,5 g, 9,66 mmoli), KOAc (1,4 g, 14,5 mmoli) şi precatalizator PPh3 a 2-a Generaţie (0,57 g, 0,97 mmol) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie agitată din 2-((2-((3-bromfenil)amino)tiazol-4-il)metil) izoindolin-1,3-dion, (2,0 g, 4,83 mmoli) in 1.4-dioxan (15 mL). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 50% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da ((2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol-4-il)metil)izoindolin-1,3-dionă sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 462.

Exemplul de referinţă 60

Acid imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilboric



Etapa A: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină

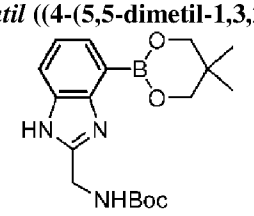
$Pd_2(dba)_3$ (2,10 g, 2,30 mmoli), 3-brompiridin-2-amină (2,00 g, 11,56 mmoli), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (5,87 g, 23,12 mmoli) şi KOAc (3,40 g, 34,7 mmoli) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie din triciclohexilfosfină (1,10 g, 4,10 mmoli) in 1.4-dioxan (15 mL). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 95°C timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 139.

Etapa B: Acid imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilboric

2-cloracetaldehida (13,7 g, 68,20 mmoli) s-a adăugat la temperatura camerei la o soluţie din 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (1,00 g, 4,54 mmoli) în EtOH (15 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 70°C timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (100 mL) şi s-a extras cu HCl apos (1 N, 3 x 30 mL). Straturile apoase combinate s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 163.

Exemplul de referinţă 61

***Terţ-butil* ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil) carbamat**



Etapa A: *Terţ-butil* (2-((2-amino-3-bromfenil)amino)-2-oxoetil)carbamat

Acidul 2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetic (94 g, 535 mmoli), HATU (610 g, 1,6 mol) şi TEA (223 mL, 1,6 mol) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie din 3-brombenzen-1,2-diamină (100 g, 535 mmoli) în THF (1 L). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (500 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 600 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 500 mL) şi saramură (3 x 500 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil (*2-((2-amino-3-bromfenil) amino)-2-oxoetil)carbamat sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare direct, fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 344, 346.

Etapa B: *Terţ-butil* ((4-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil(carbamat

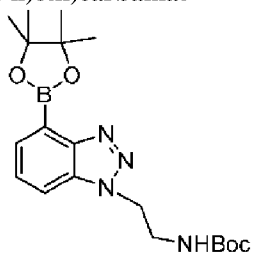
O soluţie de *terţ-butil* (2-((2-amino-3-bromfenil)amino)-2-oxoetil)carbamat (180 g, 523 mmoli) în AcOH (250 mL) a fost agitată timp de 0,5 h la 60°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost cristalizat din EA/PE (50 : 1, 200 mL). Solidul a fost colectat prin filtrare şi s-a uscat sub vid pentru a da *terţ-butil* ((4-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 326, 328.

Etapa C: *Terţ-butil* ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il) metil)carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* ((4-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamat (70,0 g, 215 mmoli) in 1.4-dioxan (350 mL) s-a adăugat la temperatura camerei clor(trifenilfosfină)[2-(2'-amino-1,1-bifenil)]paladiu (II) (24,6 g, 42,9 mmoli), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (72,7 g, 322 mmoli) şi KOAc (63,2 g, 644 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (500 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 400 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 800 mL) şi saramură (3 x 500 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 60% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo [*d*]imidazol-2-il)metil)carbamat: LCMS $[M + 1]^+$: 360.

Exemplul de referinţă 62

***Terţ-butil* (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1*H*-benzo[*d*][1,2,3] triazol-1-il)etil)carbamat**



Etapa A: *Terţ-butil* (2-((3-brom-2-nitrofenil)amino)etil)carbamat

Terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (3,3 g, 21 mmoli) şi Na_2CO_3 (2,9 g, 27 mmoli) s-au adăugat la o soluţie din 1-brom-3-fluor-2-nitrobenzen (3,0 g, 14 mmoli) in DMF (15 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 150 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 150 mL), cu saramură (3 x 150 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da terţ-butil (2-((3-brom-2-nitrofenil)amino)etil)carbamat sub forma unui ulei care a fost utilizat in etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 360, 362 (1: 1).

Etapa B: *Terţ-butil* (2-((2-amino-3-bromfenil)amino)etil)carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-((3-brom-2-nitrofenil)amino)etil)carbamat (5,5 g, 14,0 mmoli) în HCl concentrat şi MeOH (1:4, 30 mL) a fost adăugat cu încetul, în mai multe porţii, praf de Zn (5,9 g, 84,0 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la 50°C. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da *N*1-(2-aminoetil)-3-brombenzen-1,2-diamină brută sub forma unui ulei care a fost utilizat în etapa următoare direct,

fără altă purificare. La soluţia de *N*1-(2-aminoetil)-3-brombenzen-1,2-diamin brută în DCM (50 mL) s-au adăugat $(Boc)_2O$ (4,5 g, 21 mmoli) şi TEA (2,8 g, 28 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu DCM (3 x 250 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 250 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da terţ-butil (2-((2-amino-3-bromfenil)amino)etil)carbamat sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1 - 100]^+$: 230, 232.

Etapa C: *Terţ-butil* (2-(4-brom-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)etil)carbamat

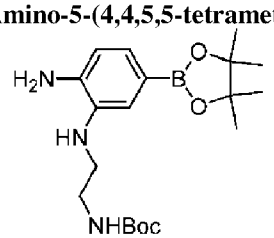
La o soluţie din *terţ-butil* (2-((2-amino-3-bromfenil)amino)etil)carbamat (5,0 g, 14,0 mmoli) în AcOH şi H_2O (1:3, 15 mL) s-a adăugat la 0°C $NaNO_2$ (1,9 g, 28,0 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA(3 x 200 mL). Fracţiile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 10% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-(4-brom-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)etil) carbamat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 341, 343.

Etapa D: *Terţ-butil* (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[d] [1,2,3] triazol-1-il)etil)carbamat

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (4,5 g, 17,70 mmoli), $Pd(dppf)Cl_2$ aduct CH_2Cl_2 (0,5 g, 0,60 mmol) şi KOAc (0,8 g, 8,70 mmoli) s-au adăugat la o soluţie din *terţ-butil* (2-(4-brom-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)etil) carbamat (1,0 g, 2,90 mmoli) in 1.4-dioxan (15 mL). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]-triazol-1-il) etil)carbamat sub forma unui ulei: LCMS $[M + 1]^+$: 389.

Exemplul de referinţă 63

(2-((2-Amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil) carbamat



Etapa A: *Terţ-butil* (2-((5-brom-2-nitrofenil)amino)etil)carbamat

La o soluţie agitată din 4-brom-2-fluor-1-nitrobenzen (10 g, 45,5 mmoli) in NMP (35 mL) la temperatura camerei s-au adăugat Cs_2CO_3 (22,2 g, 68,2 mmoli) şi *terţ-butil* (2-aminoetil)carbamat (8,74 g, 54,5 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 100°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-((5-brom-2-nitrofenil)amino)etil)carbamat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 360, 362.

Etapa B: *Terţ-butil* (2-((2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) amino) etil)carbamat

La o soluţie agitată din *terţ-butil* (2-((5-brom-2-nitrofenil)amino)etil)carbamat (3,0 g, 8,33 mmoli) in 1.4-dioxan (30 mL) s-au adăugat la temperatura camerei $Pd(dppf)Cl_2$ (1,22 g, 1,67 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (4,23 g, 16,70 mmoli) şi KOAc (2,45 g, 25,00 mmoli). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 h sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 100 mL) şi saramură

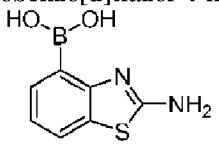
(3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-((2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamat sub forma unui ulei: LCMS $[M + 1]^+$: 408.

Etapa C: *Terţ-butil* (2-((2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) etil)carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-((2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamat (3 g, 7,37 mmoli) in MeOH (30 mL) la temperatura camerei, sub azot, s-a adăugat Pd/C (10% g, 0,3 g, 0,28 mmol). Amestecul a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore sub hidrogen (1,5 atm). Solidul a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei care a fost utilizat pentru a obţine compuşii din invenţie fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 378.

Exemplul de referinţă 64

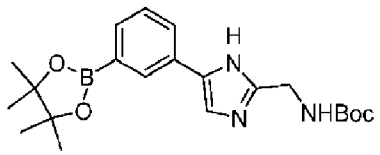
(2-Aminobenzo[d]tiazol-4-il)boric acid



4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (4,43 g, 17,46 mmoli), KOAc (2,84 g, 28,90 mmoli) şi precatalizator PCy_3 a 2-a Generaţie (1,03 g, 1,75 mmol) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie din 4-brombenzo[*d*]tiazol-2-amină disponibilă comercial (2,0 g, 8,8 mmoli) in 1.4-dioxan (20 mL). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 90°C timp de 24 h sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-as extras cu EA (3 x 150 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 300 mL) şi saramură (3 x 300 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin RPLC cu următoarele condiţii: Coloană: coloană cromatografie C18; Rată de curgere: 60 mL/min; Gradient: 25%-30% ACN în apă cu 0,5% TFA în 20 min; Detector: 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da acid (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)boric sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 195.

Exemplul de referinţă 65

***Terţ-butil* ((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamat**



Etapa A: 2-(3-bromfenil)-2-oxoetil (terţ-butoxicarbonil)glicinat

La o soluţie din acid 2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetic (1,26 g, 7,20 mmoli) in EtOH (20 mL) s-a adăugat la temperatura camerei Cs_2CO_3 (1,17 g, 3,60 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da o sare de cesiu. La o soluţie din 2-brom-1-(3-bromfenil)etanonă (1,98 g, 7,20 mmoli) în DMF (20 mL) s-a adăugat sarea de cesiu. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 26% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 372, 374.

Etapa B: *Terţ-butil* ((4-(3-bromfenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamat

La o soluţie din 2-(3-bromfenil)-2-oxoetil (terţ-butoxicarbonil)glicinat (2 g, 5,37 mmoli) in toluen (20 mL) s-a adăugat acetat de amoniu (4,14 g, 53,70 mmoli). Amestecul de reacţie a fost

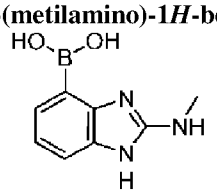
agitat la 110°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost apoi răcit la temperatura camerei şi apoi s-a diluat cu EA (50 mL). Soluţia rezultată a fost spălată cu $NaHCO_3$ apos (5% G/V) (3 x 30 mL) şi saramură (3 x 30 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 352, 354.

Etapa C: *Terţ-butil* ((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* ((4-(3-bromfenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamat (1 g, 2,84 mmoli) in 1.4-dioxan (30 mL) s-au adăugat la temperatura camerei 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,44 g, 5,68 mmoli), precatalizator PCy_3 a 2-a Generaţie (0,50 g, 0,85 mmol) şi KOAc (0,84 g, 8,52 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* ((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 400.

Exemplul de referinţă 66

Acid (2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric



Etapa A: 7-Brom-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amină

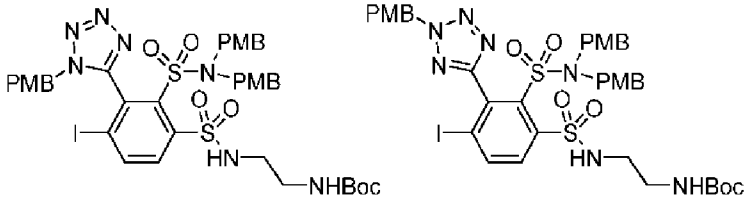
La o soluţie din disponibilă comercial din 7-brom-2-clor-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0,50 g, 2,16 mmoli) in THF (10 mL) s-a adăugat metanamină (2 M în THF, 5,40 mL, 10,80 mmoli). Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 24 ore la 80°C. Soluţia rezultată a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 2% MeOH în EA. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 7-brom-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amină sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 226, 228.

Etapa B: Acid (2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric

La o soluţie din 7-brom-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amină (0,30 g, 1,33 mmol) în dioxan (4 mL) s-au adăugat precatalizator PPh_3 a 2-a Generaţie (76 mg, 0,13 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (0,45 g, 1,99 mmol) şi KOAc (0,39 g, 3,98 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 16 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost purificat prin RPLC cu următoarele condiţii: Coloană: C18; Fază mobilă: apă (0,5% TFA)/ACN; Gradient: 5%-30% ACN în apă în 25 min; Timp de retenţie: 18 min; Rată de curgere: 60 mL/min; Detector: 254 nm şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da acid (2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il) boric sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 192.

Exemplul de referinţă 67

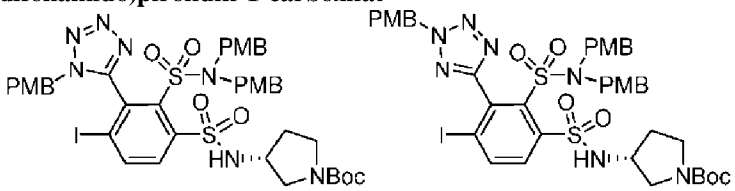
***terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat şi *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)etil)carbamat**



La o soluţie din acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (3 g, 3,87 mmoli) in THF (38,7 ml) s-a adăugat consecutiv *terţ-butil* (2-aminoetil)carbamat (1,239 g, 7,74 mmoli), trietilamină (1,078 ml, 7,74 mmoli), şi NCS (1,033 g, 7,74 mmoli) la 0°C sub azot. Amestecul a fost agitat la aceeaşi temperatură timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost diluat cu AcOEt, a fost spălat cu soluţie de $NaHCO_3$ şi saramură. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, a fost evaporat şi produsul brut a fost purificat pe coloană cu silicagel eluând cu 0-100% AcOEt/hexan pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 934,53.

Exemplul de referinţă 68

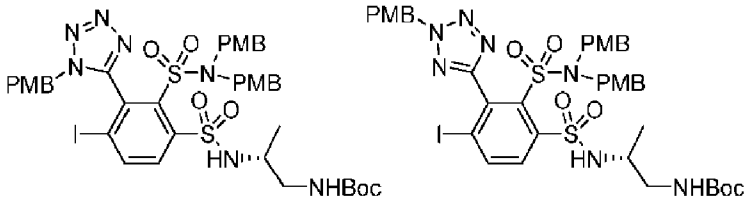
***terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat**



La o soluţie dinr-un amestec de clorură de 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil şi clorură de 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil (0,46 g, 0,48 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat *(R)-terţ-butil* 3-aminopirolidin-1-carboxilat (90 mg, 0,48 mmol) la temperatura ambiantă. Reacţia a fost menţinută la 25°C timp de 30 minute. Amestecul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (3 x 20 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-a uscat şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cromatografică cu silicagel cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:1) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$ 960; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 10H), 5,95 (brs, 1H), 5,55-5,50 (m, 0,5H), 5,24-5,19 (m, 0,5H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,05-3,81 (m, 5H), 3,85 (s, 9H), 3,48-3,35 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Exemplul de referinţă 69

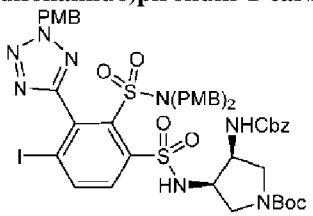
***terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat**

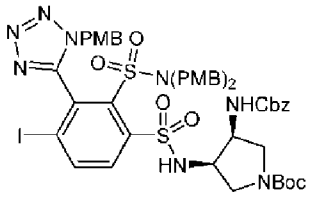


La o soluţie din acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (1,0 g, 1,289 mmol) in DCM (20 ml) s-a adăugat (*R*)-*terţ-butil* (2-aminopropil)carbamat (0,337 g, 1,934 mmol), trietilamină (0,261 g, 2,58 mmoli), şi NCS (0,344 g, 2.58 mmoli) consecutiv la 0°C sub azot. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost spălat cu 10 ml de $NaHCO_3$ saturat aapos. Faza organică a fost uscată pe $MgSO_4$, s-a concentrat şi produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 0-10% MeOH in DCM pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 948,48.

Exemplul de referinţă 70

***terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat**

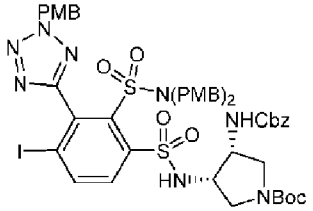


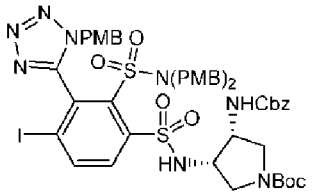


Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog Exemplului de referinţă 67 utilizand *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-amino-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat. LC/MS $[M+H]^+$: 1109,80.

Exemplul de referinţă 71

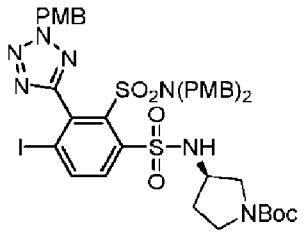
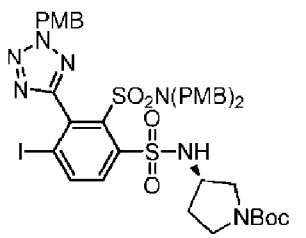
***terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi terţ-butil (3*R*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat**

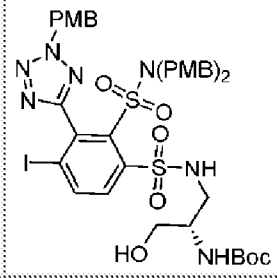
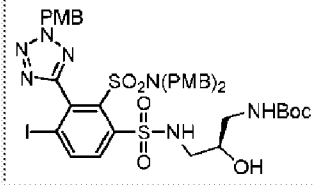
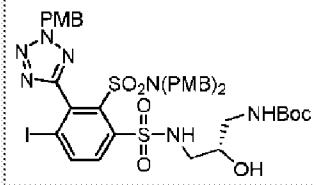
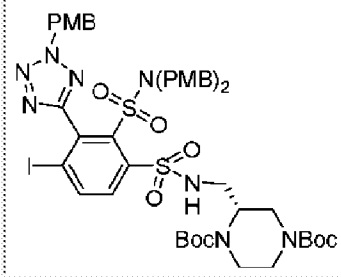
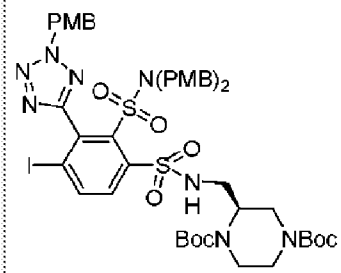
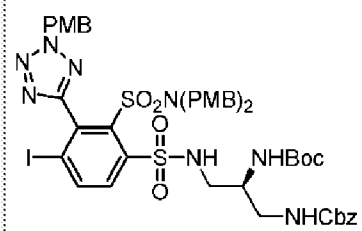


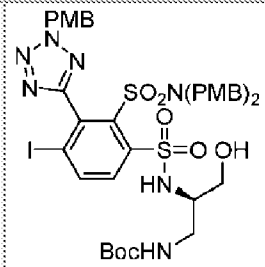
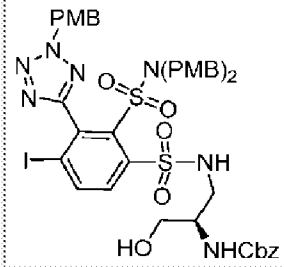
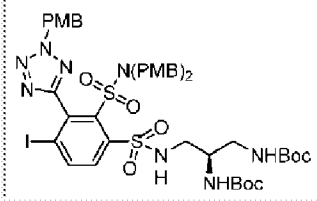
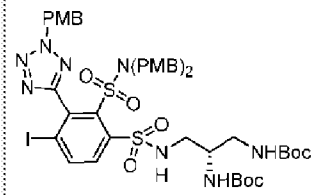
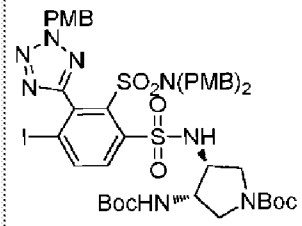
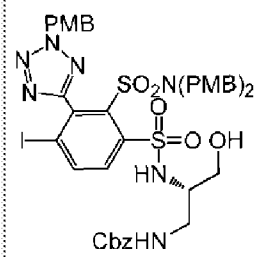


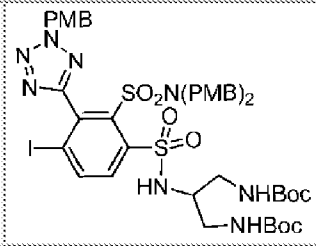
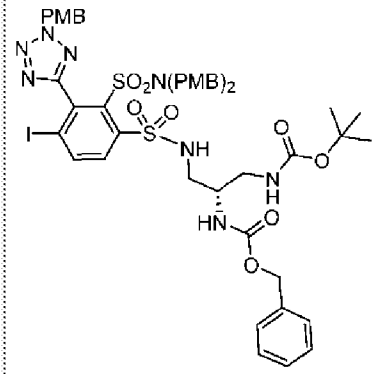
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog Exemplului de referinţă 67 utilizand *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-amino-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat. LC/MS $[M+H]^+$: 1109,8.

Exemplele de referinţă 68 (preparare alternativă) şi 72-84 din Tabelul de mai jos s-au preparat similar, intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul de referinţă 67 utilizand acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (sub forma unui amestec de doi regioizomeri tetrazol-PMB) şi aminele corespunzătoare care s-au preparat aşa cum a fost descris aici sau care sunt disponibile din surse comerciale. În timp ce pentru simplitate este arătat un singur regioizomer al tetrazolului protejat cu PMB, trebuie înţeles că intermediarii preparaţi aici sunt în fapt amestecuri ale ambilor regioizomeri posibili tetrazoli substituiţi cu PMBs.

Ex#	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
68		(*R*)-*terţ-butil*3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat	960
72		(*S*)-*terţ-butil*3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat	960

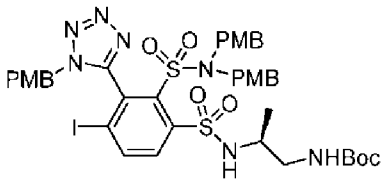
Ex#	Structură	Denumire chimică	LC/MS [M+H]+
73		(*S*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat	964
74		(*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-enzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat	964
75		(*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat	964
76		(*S*)-di-*terţ-butil*2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilat	1089
77		(*R*)-di-*terţ-butil*2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilat	1089
78		(*S*)-benzil*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,2-diil)dicarbamat	1097
79		(*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat	964

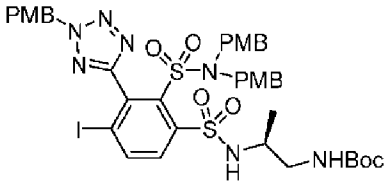
Ex#	Structură	Denumire chimică	LC/MS [M+H]$^+$
			
80		(*R*)-benzil(1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi-propan-2-il)carbamat	998
81 (*R*) form		(*R*)-di-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,2-diil)dicarbamat	1063
81 (*S*) form		(*S*)-di-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,2-diil)dicarbamat	
82		(3*R*,4*S*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat	1075
83		(*S*)-benzil (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi-propil)carbamat	998
84		di-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat	1063

Ex#	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
			
85		benzil terţ-butil (3-((2-(N,N-bis(4-metoxi benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,2-diil)(S)-dicarbamat	

Exemplul de referinţă 86

***terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat**

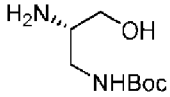




Compuşi din titlu au fost preparaţi în acelaşi mod ca în Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* (*S*)-(2-aminopropil)carbamat. LC/MS $[M+H]^+$: 948,45.

Exemplul de referinţă 87

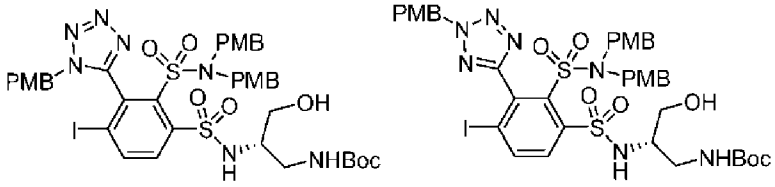
terţ-butil (*S*)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamat



La o soluţie din (*S*)-benzil terţ-butil (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat (1,5 g, 4,62 mmoli) in 20 ml de etanol s-a adăugat Pd/C (0,325 g, 0,231 mmol). Amestecul a fost agitat la 45 psi H_2 timp de 4 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub vid şi reziduul a fost dizolvat in 10 mL de AcOEt, apoi s-a concentrat din nou pentru a da produsul dorit sub forma unei pulberi. LC/MS $[M+H]^+$: 191,22.

Exemplul de referinţă 88

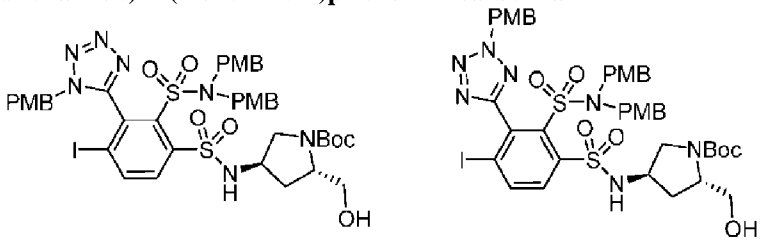
***terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat**



Compuşii din titlu au fost preparaţi în acelaşi mod ca in Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* (*S*)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamat. LC/MS $[M+H]^+$: 964,58.

Exemplul de referinţă 89

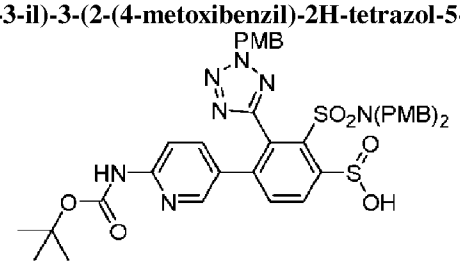
***terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat**



Compuşii din titlu s-au preparaţi în acelaşi mod ca în Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat disponibil comercial. LC/MS $[M+H]^+$: 990,31.

Exemplul de referinţă 90

Acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((terţ-butoxicarbonil)amino) piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic



Etapa A. terţ-butil (5-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamat

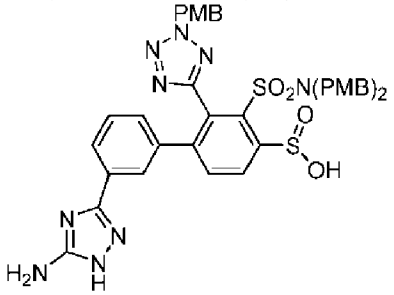
Acidul (6-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)boric (0,707 g, 2,97 mmoli) şi carbonatul de sodiu (0,726 g, 6,85 mmoli) şi $Pd(dppf)Cl_2$ (0,373 g, 0,457 mmol) s-au adăugat la o soluţie agitată din materie primă 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2,0 g, 2,283 mmoli) în dioxan (16 mL) şi apă (4 ml) la temperatura camerei şi amestecul a fost degazat timp de 5 minute şi apoi s-a agitat la 90°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (50 mL), s-a extras cu AcOEt (2 x 50 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 120 g silicagel eluand cu AcOEt/izohexan, 0 - 40% in 30 minute pentru a da produsul sub forma unei spume. LC/MS [M+H]+: 942.

Etapa B. Acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((terţ-butoxicarbonil) amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic

O soluţie din terţ-butil (5-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamat (1,76 g, 1,87 mmol) in THF (16 mL) a fost agitată cu TBAF (4,11 mL, 4,11 mmoli) la TC sub N_2 timp de 30 minute. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos (3?), s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat pentru a da produsul. LC/MS [M+H]+: 842.

Exemplul de referinţă 91

Acid 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic



Etapa A. Acid (3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)boric

Acetatul de potasiu (1,232 g, 12,55 mmoli) şi PCy3 Pd G2 (0,371 g, 0,627 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,124 g, 8,37 mmoli), s-au adăugat la o soluţie agitată din materie primă 3-(3-bromfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amină (1,0 g, 4,18 mmoli) în dimetilsulfoxid (15 mL) la temperatura camerei. şi amestecul a fost agitat la 90°C peste noapte. Amestecul de reacţie a fost filtrat printr-un tampon de Celită, s-a diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu AcOEt (3 x 100 mL). Reziduul a fost purificat prin cromatografie LC cu fază reversată pe coloană C18 pe 240 g silicagel eluând cu acetonitril/apă, 0 - 100% in 45 minute pentru a da produsul dorit. LC/MS [M+H]+: 205.

Etapa B. 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-bis(4-metoxybenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă

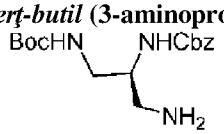
Amestecul de 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (1,0 g, 1,142 mmol), acid (3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)boric (0,419 g, 2,055 mmoli), Na_2CO_3 (0,363 g, 3,43 mmoli) şi 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(ii)diclorură complex cu diclormetan (0,140 g, 0,171 mmol) în dioxan (10 mL) şi apă (2 mL) a fost degazat cu N_2 timp de 5 minute. Amestecul rezultat a fost agitat la 95°C timp de 16 ore. Această reacţie a fost filtrată şi s-a extras cu AcOEt (2 ? 100 mL), Faza organică a fost uscată ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 40 g silicagel eluând cu AcOEt/izohexan, B = 0 - 100% in 45 min pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 909.

Etapa C. Acid 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic

TBAF (2,0 mL, 2,0 mmoli) s-a adăugat la o soluţie agitată din materie primă 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă (855 mg, 0,941 mmol) în THF la 0°C şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 45 minute. Amestecul a fost diluat cu $KHSO_4$ (saturat, 3 ? 40 mL) şi a fost extras cu AcOEt (3 x 40 mL). Faza organică a fost concentrată pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 809.

Exemplul de referinţă 92

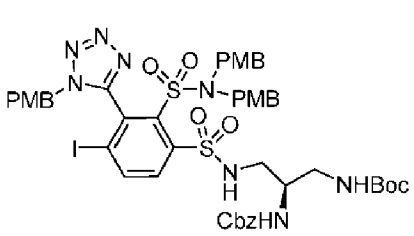
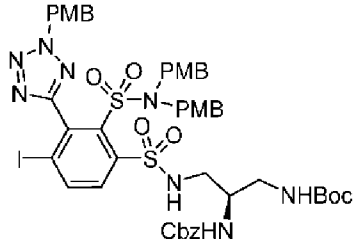
Benzil *terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)(*S*)-dicarbamat



Acest intermediar a fost preparat intr-un mod analog cu (*R*)-benzil *terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)dicarbamat (Exemplul de referinţă 20) utilizand (*R*)-benzil *terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat. LC/MS $[M+H]^+$: 324,42.

Exemplul de referinţă 93

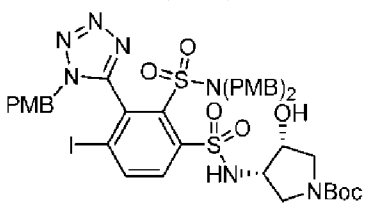
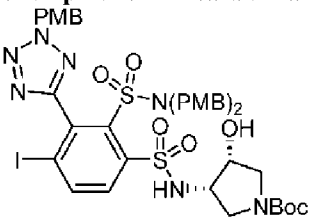
benzil *terţ-butil* (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,2-diil)(*R*)-dicarbamat şi benzil *terţ-butil* (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,2-diil)(*R*)-dicarbamat

Compuşii din titlu s-au preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizand benzil *terţ-butil* (3-aminopropan-1,2-diil)(*S*)-dicarbamat. LC/MS [M+H]$^+$: 1097,98.

Exemplul de referinţă 94

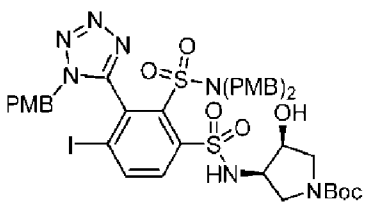
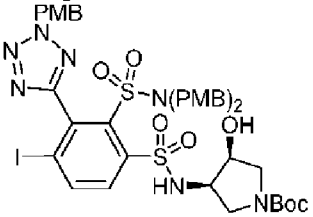
***terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat**

Compuşii din titlu s-au preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat disponibil comercial. LC/MS [M+H]$^+$: 976,30.

Exemplul de referinţă 95

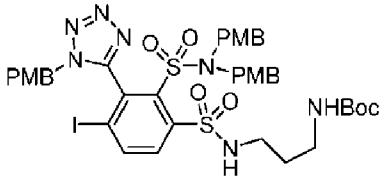
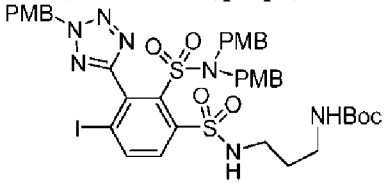
***terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat**

Compuşii din titlu s-au preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat disponibil comercial. LC/MS [M+H]$^+$: 976,44.

Exemplul de referinţă 96

***terţ-butil* (3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat şi terţ-butil (3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat**

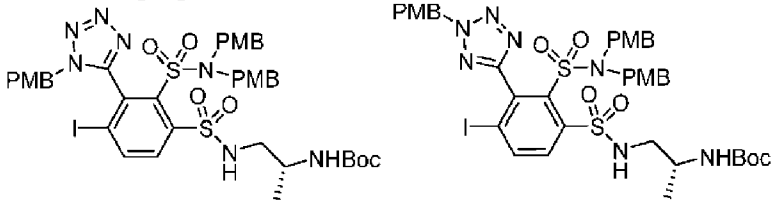



Compuşii din titlu s-au preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-* butil (3-aminopropil)carbamat. LC/MS [M+H]$^+$: 948,45.

Exemplul de referinţă 97

***terţ-* butil (R)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-**

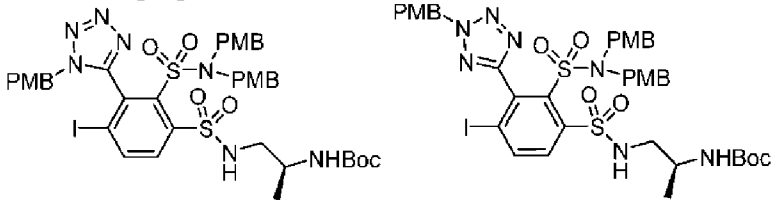
benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamat şi *terţ-butil* (R)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamat



Compuşii din titlu s-au preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* (*R*)-(1-aminopropan-2-il)carbamat. LC/MS $[M+H]^+$: 948,49.

Exemplul de referinţă 98

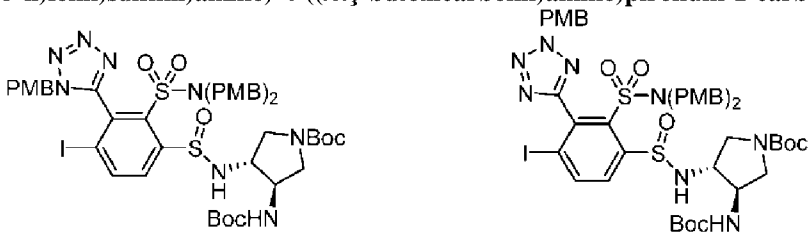
***terţ-* butil (*S*)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamat**



Compuşii din titlu s-au preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* (*S*)-(1-aminopropan-2-il)carbamat. LC/MS $[M+H]^+$: 948,37.

Exemplul de referinţă 99

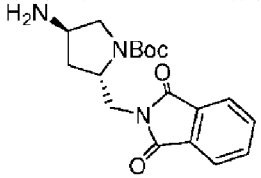
***terţ-butil* (3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat**



Compuşii din titlu s-au preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizand *terţ-butil* ((3*R*,4*R*)-4-amino-1-benzilpirolidin-3-il)carbamat disponibil comercial. LC/MS $[M+H]^+$: 1065,77.

Exemplul de referinţă 100

***terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-amino-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat**



Etapa A: *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(hidroximetil) pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (2*S*,4*R*)-*terţ-butil* 4-amino-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat (2.0g, 9.25 mmoli) în dioxan (20 ml) şi apă (20 ml) s-a adăugat carbonat de sodiu (1,176 g, 11,10 mmoli) şi Cbz-Cl (1,584 ml, 11,10 mmoli) la 0°C. Reacţia a fost agitată la temperatura camerei. timp de 2 ore. S-a adăugat AcOEt (20 mL). Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat

($MgSO_4$), s-a filtrat şi s-a concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu 0-100% AcOEt/hexani pentru a da compusul din titlu. LC-MS: $[M+H-56]^+$: 295,28.

Etapa B: *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat

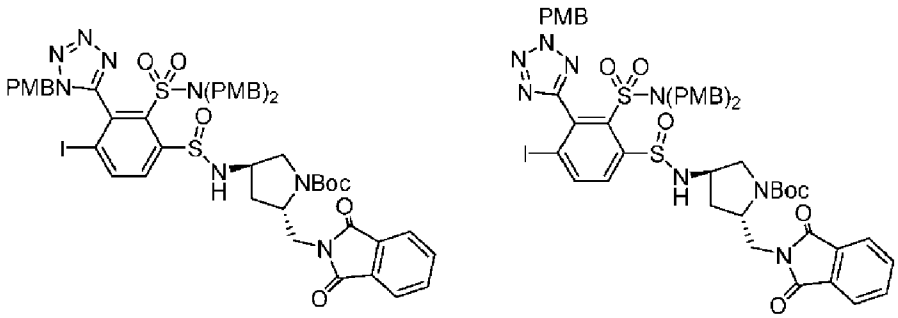
La o soluţie din (2*S*,4*R*)-*terţ-butil* 4-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-carboxilat (2,67 g, 7,62 mmoli), PPh_3 (2,60 g, 9,91 mmoli) şi izoindolin-1,3-dione (1,345 g, 9,14 mmoli) in THF (40 ml) s-a adăugat DEAD (2,062 ml, 9,91 mmoli) la 0°C în picătură. Reacţia s-a terminat în 30 min. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost cromatografiat pe silicagel eluand cu 0-60% AcOEt in hexani pentru a da produsul dorit (2*S*,4*R*)-*terţ-butil* 4-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat. LC-MS: $[M+H]^+$: 480,29.

Etapa C: *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-amino-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (2*S*,4*R*)-*terţ-butil* 4-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat (3,0 g, 6,26 mmoli) in 20 ml de etanol s-a adăugat Pd/C (0,44g, 0,313 mmol), amestecul a fost agitat la 45 psi de H_2 timp de 8 ore. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare printr-un tampon de Celită. Filtratul a fost concentrat şi s-a cromatografiat pe silicagel eluand cu 0-20% MeOH in DCM pentru a da produsul dorit. LC-MS $[M+H]^+$: 346,41.

Exemplul de referinţă 101

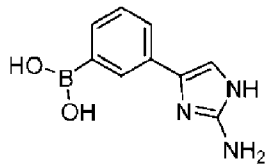
***terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat**



Acest intermediar a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul de referinţă 69 utilizând terţ-butil (2*S*,4*R*)-4-amino-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat. LC/MS $[M+H]^+$: 1120,07.

Exemplul de referinţă 102

Acid (3-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)boric



Etapa A: *N*-(4-(3-Bromfenil)-1*H*-imidazol-2-il)acetamidă

2-Brom-1-(3-bromfenil)etanona (3000 mg, 10,79 mmoli) a fost agitată cu N-carbamimidoilacetamidă (3274 mg, 32,4 mmoli) în DMF (8995 µl) la temperatura camerei timp de 48 h. Amestecul de reacţie a fost diluat cu AcOEt şi s-a spălat cu soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi saramură. Stratul organic a fost separat şi s-a concentrat şi reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eluând cu 0-100% AcOEt/hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 280,1, 282.1.

Etapa B: 4-(3-Bromfenil)-1*H*-imidazol-2-amină

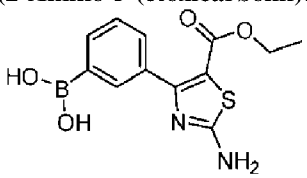
N-(4-(3-Bromfenil)-1*H*-imidazol-2-il)acetamidă (1,2 g, 4,28 mmoli) a fost dizolvat în MeOH (8 mL) şi s-au adăugat HCl în dioxan (4 N, 8 mL) şi apă (8 mL). Amestecul a fost încălzit la 100°C intr-un flacon sigilat timp de 1 oră. LC-MS a arătat că gruparea acil a fost îndepărtată. Reacţia a fost răcită şi s-a concentrat pentru a îndepărta solvenţii. Reziduul rezultat a fost dizolvat în MeOH şi s-a purificat prin cromatografie pe coloană (eluând cu 100% hexan până la 100% AcOEt/EtOH (3/1) până la hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 238,1, 240,1

Etapa C: Acid (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)boric

4-(3-Bromfenil)-1*H*-imidazol-2-amina (561 mg, 2,356 mmoli), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (1331 mg, 5,89 mmoli), Ph_3PPdG2 (202 mg, 0,353 mmol) şi acetat de potasiu (925 mg, 9.43 mmoli) s-au plasat intr-o fiolă. S-a adăugat dioxan (3927 µl). Reacţia a fost degazată timp de 20 min, apoi s-a încălzit la 90°C timp de 1 h. Reacţia a fost apoi răcită la temperatura camerei şi s-a filtrat. Filtratele s-au concentrat şi reziduul a fost purificat cu coloană C18 reversă eluând cu 0-60% CH_3CN/apă. Fracţiile corecte au fost combinate şi s-au liofilizat. LC/MS [M+H]+: 204,2.

Exemplul de referinţă 103

Acid (3-(2-Amino-5-(etoxicarbonil)tiazol-4-il)fenil)boric



Etapa A: Etil 2-brom-3-(3-bromfenil)-3-oxopropanoat

Etil 3-(3-bromfenil)-3-oxopropanoatul (3,72 g, 13,72 mmoli) a fost dizolvat in DCM (35,4 ml) şi s-a adăugat 1-brompirolidin-2,5-dionă (2,93 g, 16,47 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei sub N_2 timp de 6 ore. Amestecul de reacţie a fost extras între DCM şi soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$. Stratul organic a fost separat, s-a concentrat şi s-a purificat prin cromatografie pe coloană (eluand cu 0-20%AcOEt/hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 351,2.

Etapa B: Etil 2-amino-4-(3-bromfenil)tiazole-5-carboxilat

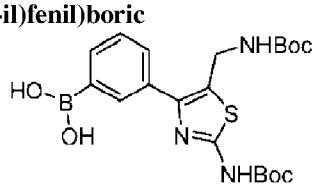
Etil 2-brom-3-(3-bromfenil)-3-oxopropanoatul (3,26 g, 9,31 mmoli) şi tiourea (0,723 g, 9,50 mmoli) s-au încălzit în etanol (74,5 ml) la 75°C timp de 1 h. LC-MS a arătat formarea produsului dorit. Amestecul de reacţie a fost concentrat şi a fost extras între DCM şi apă. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu saramură şi s-a concentrat pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 327,2, 329,2.

Etapa C: (3-(2-amino-5-(etoxicarbonil)tiazol-4-il)fenil)boric acid

Etil 2-amino-4-(3-bromfenil)tiazol-5-carboxilat (250 mg, 0,764 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (431 mg, 1,910 mmol), Ph_3PPdG2 (65,6 mg, 0,115 mmol) şi acetat de potasiu (300 mg, 3,06 mmoli) s-au plasat intr-o fiolă de reacţie. S-a adăugat dioxan (5458 µl). Amestecul de reacţie a fost degazat şi s-a încălzit la 90° timp de 1 oră 45 minute. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei şi produsul a fost utilizat brut pentru etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 293,2.

Exemplul de referinţă 104

Acid (3-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-5-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil) tiazol-4-il)fenil)boric



Etapa A: Etil 4-(3-bromfenil)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)tiazole-5-carboxilat

Etil 2-amino-4-(3-bromfenil)tiazol-5-carboxilatul (Etapa B, Intermediar 103) (2 g, 6,11 mmoli) a fost suspendat in THF (30,6 ml). S-a adăugat DMAP (0,075 g, 0,611 mmol) urmat de

anhidridă Boc (3,12 ml, 13,45 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei sub N_2 timp de 1 h. LC-MS a arătat că reacţia a fost terminată. Reacţia a fost a fost extrasă între AcOEt şi apă. Stratul organic a fost separat şi s-a concentrat şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100% hexan până la 25% AcOEt/Hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 427,3, 429,3.

Etapa B: *terţ-butil* (4-(3-bromfenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamat

Etil 4-(3-bromfenil)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-carboxilat (1,17 g, 2,74 mmoli) a fost suspendat în DCM (21,06 ml) şi s-a racit la -78°C.). S-a adăugat DIBAL-H (8,21 ml, 8,21 mmoli) (1,0 M în toluen), în picătură sub N_2. Amestecul a fost lasat să se încălzească până la temperatura camerei timp de 12 ore. LC-MS a arătat că a rămas circa 1/3 materie primă. Reacţia a fost răcită la -78°C, s-a adăugat încă 1,5 echiv. de DIBAL (4 mL, 1,0 M în toluen). Amestecul de reacţie a fost agitat la -78°C timp de 1 oră şi apoi a fost îndepărtată baia rece şi amestecul de reacţie a fost încălzit la temperatura camerei. Reacţia a fost stinsă cu AcOEt şi MeOH. Amestecul rezultat a fost agitat cu Celită şi s-a filtrat. Precipitatul a fost spălat cu MeOH. Filtratele s-au concentrat şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100% hexan până la 40% AcOEt/Hexan) pentru a da produsul. LC/MS $[M+H]^+$: 385.3, 387,3.

Etapa C: *terţ-butil* (5-(azidometil)-4-(3-bromfenil)tiazol-2-il)carbamat

Terţ-butil (4-(3-bromfenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamatul (450 mg, 1,168 mmol) în DCM (1,17E+04 µl) a fost tratat cu DIEA (306 µl, 1,752 mmol) şi s-a racit la -78°C. Sub N_2 s-a adăugat Ms-Cl (109 µl, 1,402 mmol). După agitare la -78°C timp de 5 minute, amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei şi s-a agitat la temperatura camerei. timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost concentrat şi a fost redizolvat în DMF (4 mL). S-a adăugat azidă de sodiu (228 mg, 3,50 mmoli). Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 20 minute şi s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 12 ore. LC-MS a arătat că majoritatea materiei prime a fost transformată în produs. Reacţia a fost extrasă între AcOEt şi apă. Stratul organic a fost seaparat şi s-a concentrat. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100% hexan până la 45% apoi până la 80% AcOEt/Hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 410,2, 412,2.

Etapa D: *terţ-butil* ((4-(3-bromfenil)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il) metil)carbamat

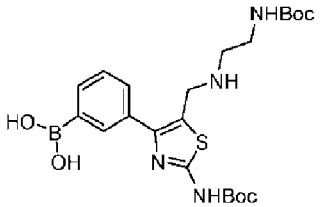
Terţ-butil (5-(azidometil)-4-(3-bromfenil)tiazol-2-il)carbamatul (195 mg, 0,475 mmol) a fost dizolvat în THF (1584 µl). S-au adăugat trifenilfosfină (249 mg, 0,951 mmol) şi apă (1 ml). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 12 ore sub N_2. LC-MS a arătat masa dorită. S-au adăugat anhidridă Boc (221 µl, 0,951 mmol) şi 1 mL de soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$. Reacţia a fost agitată la temperatura camerei sub N_2 timp de 1 oră. LC-MS a arătat formarea produsului dorit. Amestecul de reacţie a fost extras între AcOEt şi apă. Stratul organic a fost separat şi s-a concentrat şi reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100% hexan până la 100% AcOEt/EtOH (3/1)) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 484,4, 486,4

Etapa E: Acid (3-(2-((*terţ*-Butoxicarbonil)amino)-5-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino) metil)tiazol-4-il)fenil)boric.

terţ-butil ((4-(3-bromfenil)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)metil) carbamat (148 mg, 0,306 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (173 mg, 0,764 mmol), Ph_3PPdG2 (26,2 mg, 0,046 mmol) şi acetat de potasiu (120 mg, 1,222 mmol) s-au plasat intr-o fiolă de reacţie. S-a adăugat dioxan (2182 µl). Reacţia a fost degazată şi s-a încălzit la 90° timp de 45 minute. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei şi s-a utilizat direct in următoarea reacţie. LC/MS [M+H]+: 450,5.

Exemplul de referinţă 105

Acid (3-(2-((*terţ*-Butoxicarbonil)amino)-5-(((2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil) amino)metil)tiazol-4-il)fenil)boric



Etapa A: *terţ-butil* (4-(3-bromfenil)-5-(((2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil) amino)metil) tiazol-2-il)carbamat

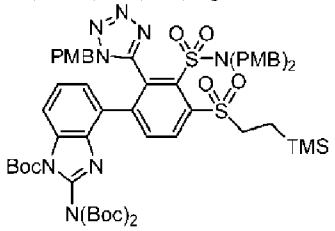
Terţ-butil (4-(3-bromfenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamatul (Etapa B Exemplul de referinţă 104) (320 mg, 0,831 mmol) în DCM (8306 µl) a fost răcit la -78°C şi a fost tratat cu trietilamină (109 mg, 1,080 mmol) şi, sub N_2, s-a adăugat Ms-Cl (78 µl, 0,997 mmol). După agitare la -78°C timp de 20 minute, amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Apoi a fost adăugat *terţ-butil* (2-aminoetil)carbamat (266 mg, 1,661 mmol). După ce reacţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 min, LC-MS a arătat masa dorită şi produsul major a fost intermediarul reactiv. S-a adăugat o cantitate în exces de *terţ-butil* (2-aminoetil)carbamat. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei sub N_2 timp de 40 min. Amestecul de reacţie a fost concentrat şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de două ori (100% hexan până la 50% AcOEt/Hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 527,4, 529,4.

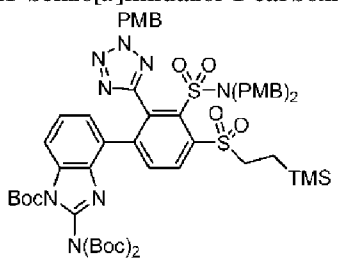
Etapa B: Acid (3-(2-((*terţ*-Butoxicarbonil)amino)-5-(((2-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)etil)amino)metil)tiazol-4-il)fenil)boric

terţ-butil (4-(3-bromfenil)-5-(((2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil) tiazol-2-il)carbamat (135 mg, 0,256 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) (145 mg, 0,640 mmol), Ph_3PPdG2 (21,97 mg, 0,038 mmol) şi acetat de potasiu (100 mg, 1,024 mmol) s-au plasat intr-o fiolă de reacţie. S-a adăugat dioxan (1828 µl). Amestecul de reacţie a fost degazat şi s-a încălzit la 90°C timp de 45 minute. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei şi a fost utilizat direct în următoarea reacţie. LC/MS [M+H]+: 493,5.

Exemplul de referinţă 106

***terţ-butil* 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil) amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat şi *terţ-butil* 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil) etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat**





Etapa A: 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă şi 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

O suspensie din 3-iod-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă şi 3-iod-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) benzensulfonamidă (2,0 g, 2,283 mmoli), acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (0,808 g, 4,57 mmoli), $PdCl_2$(dppf) (0,251 g, 0,343 mmol) şi carbonat de sodiu (0,726 g, 6,85 mmoli) în dioxan (30 mL) şi apă (6 ml) a fost degazată şi încălzită la 100°C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu 20 ml de AcOEt, apoi a fost filtrat printr-un tampon de Celită. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 0-20% metanol in DCM pentru a da produsul dorit. LC/MS $[M+H]^+$: 881,53.

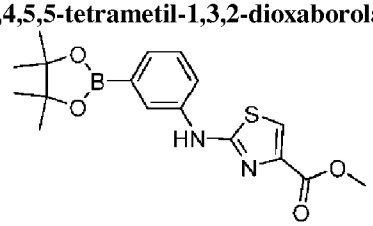
Etapa B: *terţ-butil* 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil) amino)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat şi *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxi benzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil) sulfonil)fenil)-2-(bis(terţ-butoxicarbonilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat

La o soluţie din 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzen- sulfonamidă şi 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (1,4 g, 1,589 mmol) în DCM (20 ml) s-a adăugat *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (0,582 g, 4,77 mmoli) şi di-*terţ-butil* dicarbonat (1,040 g, 4,77 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. RMN a arătat conversie la produsul dorit. Volatilele s-au îndepărtat şi reziduul a fost cromatografiat pe silicagel eluand cu 0-100% AcOEt in hexani pentru a da produsul dorits. $[M+H]^+$: 1181,87.

Exemplul de referinţă 107

2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) tiazole-4-carboxilat



Etapa A: Metil 2-((3-bromfenil)amino)tiazole-4-carboxilat

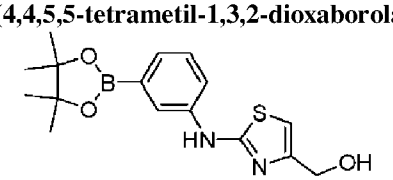
La o soluţie din metil 3-brom-2-oxopropanoate (3,96 g, 21,89 mmoli) in MeOH (200 mL) s-a adăugat 1-(3-bromfenil)tiouree (4,6 g, 19,90 mmoli) la temperatura camerei. Soluţia de reacţie a fost agitată la 70°C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid, şi reziduul a fost dizolvat in EA (200 mL). Stratul organic a fost spălat cu $NaHCO_3$ saturat apos (3 x 200 mL), saramură (3 x 200 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 313, 315.

Etapa B: Metil 2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) tiazole-4-carboxilat

La o soluţie din metil 2-((3-bromfenil)amino)tiazole-4-carboxilat (2 g, 6,38 mmoli) in 1.4-dioxan (20 mL) s-au adăugat 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolan) (3,24 g, 12,8 mmoli), acetat de potasiu (1,88 g, 19,2 mmoli) şi precatalizator PCy_3 a 2-a Generaţie (0,75 g, 1,278 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 75% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 361.

Exemplul de referinţă 108

(2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol -4-il)metanol



Etapa A: Acid 2-((3-bromfenil)amino)tiazole-4-carboxilic

La o soluţie din metil 2-((3-bromfenil)amino)tiazole-4-carboxilat (4,5 g, 14,37 mmoli) in MeOH (50 mL) şi THF (50 mL) s-a adăugat NaOH apos (2 N, 28,7 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. timp de 16 ore. Solventul organic a fost evaporat sub vid. Faza apoasă rămasă a fost ajustată la pH 5 cu HCl şi a precipitat un solid. Solidul a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă (2 x 10 mL), s-a uscat sub intr-o etuvă pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 299, 301 (1 : 1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,80 (s,

1H), 10,64 (brs, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H).

Etapa B: (2-((3-Bromfenil)amino)tiazol-4-il)metanol

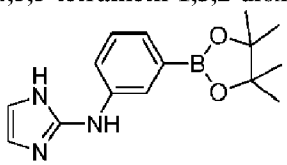
O soluţie agitată din acid 2-((3-bromfenil)amino)tiazole-4-carboxilic (1,2 g, 4,01 mmoli) in THF (10 mL) a fost degazat cu azot de trei ori. Apoi, la amestecul de reacţie s-a adăugat în picătură, la 0°C, BH_3.THF (20,06 mL, 1 M în THF). Amestecul rezultat a fost încălzit la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă rece (100 mL). La amestec s-a adăugat soluţie apoasă de NaOH (8 mL, 1N) şi s-a agitat timp de 2 h. Amestecul rezultat a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]+: 285, 287 (1:1).

Etapa C: (2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) tiazol -4-il)metanol

La o soluţie din (2-((3-bromfenil)amino)tiazol-4-il)metanol (0,9 g, 3,16 mmoli) in 1.4-dioxan (9 mL) s-au adăugat 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,6 g, 6,31 mmoli), acetat de potasiu (0,93 g, 9,47 mmoli) şi precatalizator PPh3 a 2-a Generaţie (0,34 mg, 0,63 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 75% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 333.

Exemplul de referinţă 109

***N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-amină**



Etapa A: 2,2-Dietoxi-*N*-(iminometilen)etanamină

La o soluţie agitată din 2,2-dietoxietanamină (2,5 g, 18,8 mmoli) în Et_2O (20 mL) şi hexan (20 mL) s-a adăugat bromură cianică (2,0 g, 18,8 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 5% în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 159; ^{1}H NNM (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Etapa B: 1-(3-Bromfenil)-3-(22-dietoxietil)guanidină

La o soluţie din 3-bromanilină (1 g, 5,81 mmoli) în EtOH (16 mL) s-au adăugat o soluţie din 2,2-dietoxi-*N*-(iminometilen)etanamină (1,8 g, 11,63 mmoli) in Et_2O (1,6 mL) şi acid metansulfonic (1,1 g, 11,63 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat la 90°C timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 330, 332.

Etapa C: *N*-(3-bromfenil)-1*H*-imidazol-2-amină

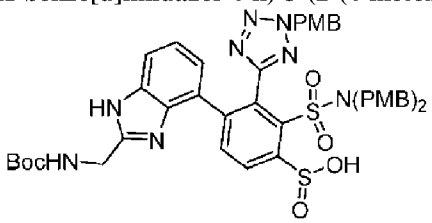
1-(3-Bromfenil)-3-(2,2-dietoxietil)guanidina (0,8 g, 2,42 mmoli) a fost dizolvată în HCl conc. (2 mL, 12,00 mmoli). Soluţia de reacţie a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi s-a adăugat o soluţie apoasă de NaOH (25%) până când s-a format un precipitat (pH = 14). Amestecul a fost agitat timp de 30 minute. Amestecul rezultat a fost turnat Intr-o soluţie apoasă de NaOH (30 mL, 0,5 M), s-a extras cu DCM (3 x 20 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 80 mL/min; Gradient: 0% B până la 30% B în 30 min; Detector: UC 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 238, 240.

Etapa D: *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol -2- amină

La o soluţie din *N*-(3-bromfenil)-1*H*-imidazol-2-amină (0,6 g, 2,52 mmoli) în 1.4-dioxan (12 mL) s-au adăugat 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,3 g, 5,04 mmoli), PCy3 paladiu(II) bifenil-2-amin clorură (0,3 g, 0,50 mmol) şi acetat de potasiu (0,05 g, 0,50 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 16 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 286

Exemplul de referinţă 110

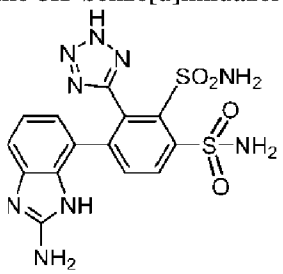
Acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((terţ-butoxicarbonil)amino) metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il) benzensulfonic



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (Exemplul de referinţă 90) pornind de la 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă şi terţ-butil ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamat (Exemplul de referinţă 61). LCMS [M + 1]$^+$: 895.

Exemplul 1

4-(2-amino-3*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 5-iod-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă şi 5-iod-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din clorură de 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonil şi clorură de 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)benzensulfonil (sinteză descrisă mai sus, 400 mg, 0,741 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat hidroxid de amoniu (78 mg, 2,222 mmoli) la temperatura ambiantă. Reacţia a fost menţinută timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost apoi aplicat pe o coloană cu silicagel cu DCM/metanol (10:1) pentru a obţine produsul sub forma unui amestec de regioizomeri ai p-metoxibenzil tetrazolului: LCMS [M + hr - 15]$^+$: 791.

Etapa B: 5-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi 5-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

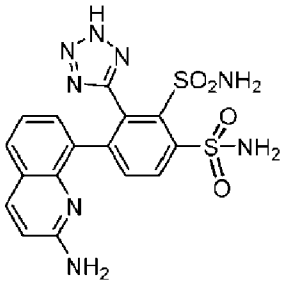
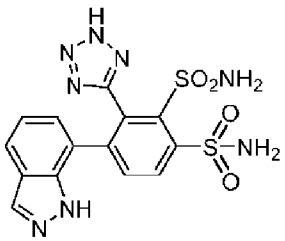
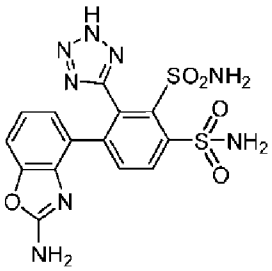
La o soluţie din 5-iod-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi 5-iod-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (200 mg, 0,253 mmol) în 1.4-dioxan (2 mL)/ apă (0,2 mL) (5:1) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (90 mg, 0,506 mmol), carbonat de sodiu (80 mg, 0,759 mmol) şi precatalizator Xphos a 2-a Generaţie (39,8 mg, 0,051 mmol) la

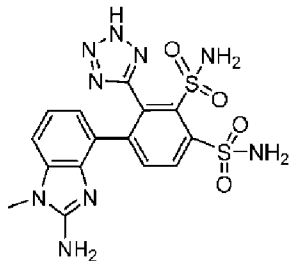
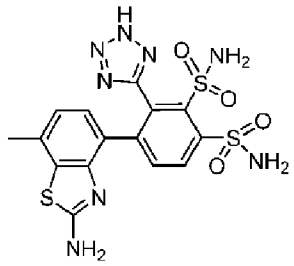
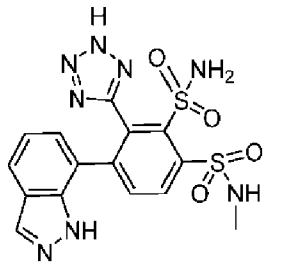
temperatura ambiantă. Balonul a fost degazat cu azot de trei ori. Apoi amestecul a fost agitat timp de 16 ore la 80°C sub o atmosferă de azot. Solidul a fost filtrat şi filtratul a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice au fost combinate şi s-au concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost apoi aplicat pe o coloană cu silicagel cu DCM/metanol (10:1) pentru a obţine produsul sub forma unui amestec de regioizomeri de tetrazol protejat cu PMB: LCMS $[M + H]^+$: 796.

Etapa C: 4-(2-amino-3*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

5-(2-amino-*1H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N1*,*N1*-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-*2H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (100 mg, 0,126 mmol) a fost dizolvat[în acid trifluoracetic (3 ml) la temperatura ambiantă. Reacţia a fost menţinută la 80°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă pentru a obţine produsul brut. Produsul brut a fost apoi aplicat pe HPLC Prep cu condiţiile (Coloană: X Bridge RP C18, 19*150 mm, 5 µM; Fază mobilă A:apă/10 mM NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 10-35% B in 10 min; 254 nm; Timp de retenţie: 5,89 min) pentru a obţine produsul final: LCMS $[M + H]^+$: 436; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,33 (m, 4H), 7,11-6,94 (m, 2H), 6,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H)

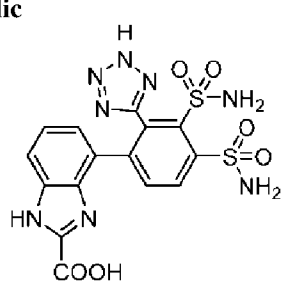
Exemplele 2-7 din tabelul de mai jos au fost preparaţi într-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul1, pornind de la 5-iod-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (Etapa A sau *N*-metil sulfonamida corespunzătoare, 4-iod-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-N^1-metilbenzen-1,2-disulfonamidă, preparată într-un mod analog) şi cuplând cu acizi borici sau esteri borici care sunt preparaţi aşa cum a fost descris aici sau care sunt disponibili comercial.

EX. Nr.	**Structură**	**Denumire**	**LC/MS $[M+H]^+$**
2		4-(2-aminochinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	447
3		4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	421
4		4-(2-aminobenzo[d]oxazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	437
5		4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	450

EX. Nr.	Structură	Denumire	LC/MS $[M+H]^+$
			
6		4-(2-amino-7-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	467
7		4-(1*H*-indazol-7-il)-*N*1-metil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	435

Exemplul 8

Acid 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilic



Etapa A: 2',3'-diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 50 mL s-au plasat 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamină (0,802 g, 3,43 mmoli), 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) benzensulfonamidă (Sinteză descrisă mai sus, 2,0 g, 2,3 mmoli), $Pd(PPh_3)_4$ (0,528 g, 0,457 mmol) şi carbonat de sodiu (0,726 g, 6,85 mmoli) in 1.4-dioxan (6 ml) şi apă (1,500 ml). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (300 mL) şi s-a spălat cu apă (250 mL). Apoi stratul organic a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost pe o coloană cu silicagel cu acetat de etil/petrol eter (1/1) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 856; ^1H RMN (300 MHz, *d*-DMSO): δ 8,57-8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92-7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06-6,73 (m, 13H), 6,52-6,39 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 1H),4,79-4,45 (m, 2H), 4,30-4,11(m, 2H), 4,08-3,88 (m, 4H), 3,724 (s, 12H), 1,09-0,80 (m, 2H), 0,029 (s, 9H).

Etapa B: *N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(2-(triclormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) benzensulfonamidă

Intr-un balon cu fund rotund s-au plasat 2',3'-diamino-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă (1,1 g, 1,285 mmol) şi benzil 2,2,2-tricloracetimidat (0,324 g, 1,285 mmol) in acid acetic (6 ml). Apoi amestecul a fost agitat la TC timp de 6 ore. Apoi amestecul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 982, 984, 985(3:4:2).

Etapa C: metil 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilat

Intr-un balon cu fund rotund de 50 ml s-au plasat *N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(2-(triclormetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (500 mg, 0,508 mmol) şi carbonat de sodiu (162 mg, 1,525 mmol) in metanol (0.5 ml). Amestecul a fost agitat la 80°C peste noapte, apoi solventul a fost îndepărtat sub vid. Reziduul a fost extras cu acetat de etil (200 mL) şi s-a spălat cu acid clorhidric (1 mol) în apă (5*100 mL). Stratul organic a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost pe o coloană cu silicagel cu acetat de etil/petrol eter(2/1) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 924; ^{1}H RMN (300 MHz, *d*-DMSO): δ 8,70-8,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,14-8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74-7,40 (m, 3H), 7,10-6,79 (m, 12H), 5,66 (s, 1H), 5,07-4,51 (m, 2H), 4,09-3,87 (m, 7H), 3,73 (s, 9H), 3,21-2,90 (m, 2H), 1,09-0,81 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Etapa D: acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-(metoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)benzensulfonic

La o soluţie din metil 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-2-carboxilat (300 mg, 0,325 mmol) in THF (2 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1,623 ml, 1,623 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi a fost extras cu acetat de etil (50 mL) şi s-a spălat cu apă (50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu timp de 2 ore şi s-a concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 824.

Etapa E: metil 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilat

Intr-un balon cu fund rotund de 50 ml s-au plasat acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-(metoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)benzensulfonic (300 mg, 0.364 mmol) şi 1-clorpirolidin-2,5-dionă (72,9 mg, 0,546 mmol) în THF (2 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore şi s-a adăugat amoniac (0,350 ml, 0,699 mmol). Amestecul rezultat a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore, s-a extras cu acetat de etil (50 mL) şi s-a spălat cu apă (50 mL). Stratul organic a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost pe o coloană cu silicagel cu acetat de etil/petrol eter (1/1) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 479; ^{1}H RMN (300 MHz, *d*-DMSO): δ 8,70-8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12-8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,40 (m, 3H), 7,10-6,65 (m, 12H), 5,66 (s, 2H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,97-3,80 (m, 5H), 3,80-3,59 (m, 9H).

Etapa F: metil 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilat

Intr-un balon cu fund rotund de 50 ml s-au plasat metil 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carboxilat (90 mg, 0,107 mmol) şi acid trifluoracetic (2 ml). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore, apoi concentrat sub vid. pH-ul reziduului a fost ajustat cu carbonat de sodiu (50 mg). Apoi a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silice cu metanol/DCM (procent de metanol: 5-60% in 25 min) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 465.

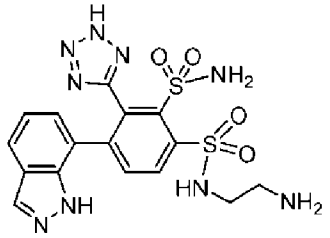
Etapa G: acid 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilic

La o soluţie din metil 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-carboxilat (40 mg, 0,084 mmol) in metanol (1 ml) s-a adăugat hidroxid de sodiu (13,38 mg, 0,334 mmol) în apă (0,500 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei. timp de 1 oră şi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost ajustat la pH cu acid clorhidric (3 mol in metanol, 0,15 mL). Amestecul a fost dizolvat in *N,N*-dimetilfonnamidă şi s-a purificat prin Prep-HPLC (condiţii: Coloană: X Select CSH Prep C18 OBD, 5μM, 19* 150mm; Fază mobilă A:apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 8% B până la 35% B în 8 min; 254/220 nm) pentru a da compusul din titlu. LCMS $[M + H]^+$: 346; ^{1}H RMN (300 MHz, *d*-

DMSO): δ 8,59-8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07-8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,51-7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,20-7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,75-6,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

Exemplul 9

N^1-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* 2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etilcarbamat

La o soluţie din clorură de 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonil şi clorură de 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)benzensulfonil (sinteză descrisă mai sus, 1,4 g, 1,73 mmol) in THF (20 ml) s-a adăugat terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (0,554 g, 3,46 mmoli) şi trietilamină (0,525 g, 5,18 mmoli) cu agitare la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzită la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, s-a diluat cu apă (20 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 20 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da produsul sub forma unui ulei. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu 20 g silicagel eluând cu AcOEt/eter de petrol (2/1) pentru a da compusul din titlu (sub forma unui amestec de regioizomeri de tetrazol protejaţi): LCMS $[M + H]^+$: 934.

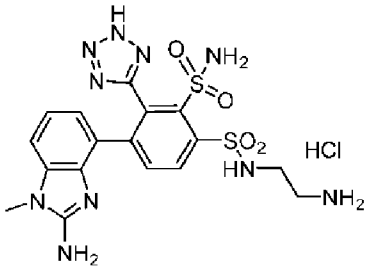
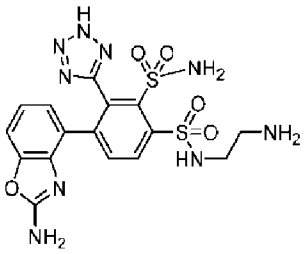
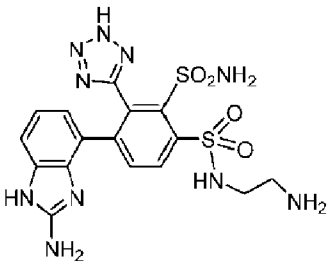
Etapa B: *terţ-butil* 2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etilcarbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (200 mg, 0,214 mmol) in dioxan (4 ml) şi apă (1 ml) s-a adăugat Na_2CO_3 (91 mg, 0,857 mmol), acid 1*H*-indazol-7-il)boric (69,4 mg, 0,428 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2$ (49,5 mg, 0,043 mmol) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de 3 ori. Amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C şi s-a agitat timp de 3 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, s-a diluat cu apă (5 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (2 x 10 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (5 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da un ulei. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu 12 g silicagel eluând cu AcOEt/ eter de petrol (2/1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui amestec de regioizomeri de PMB tetrazol: LCMS $[M + H]^+$: 924.

Etapa C: N^1-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-2-disulfonamidă

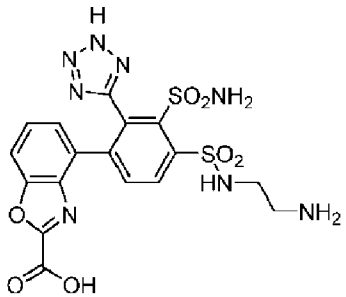
La o soluţie din terţ-butil (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (120 mg, 0,130 mmol) in DCM (3 ml) s-a adăugat TFA (0,100 ml, 1,299 mmol) cu agitare la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzită la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră. Reziduul a fost concentrat pentru a da N^1-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-N^2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă sub forma unui ulei. Soluţia de N^1-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-N^2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (80 mg, 0,114 mmol) în TFA (0,876 ml, 11,37 mmoli) a fost agitată la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzită la 80°C şi s-a agitat timp de 2 ore. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep , 100Å, 5 µm, 19 mm X 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 15 mL/min; Gradient: 10% B până la 35% B în 8 min; 254/220 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 464; ^1H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 6H), 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H).

Exemplele 10-12 din Tabelul de mai jos au fost preparate intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 9 pornind de la *terţ-butil* 2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etilcarbamat şi acizi borici sau esteri borici preparaţi aşa cum a fost descris aici sau disponibili din surse comerciale.

EX Nr	Structură	Denumire	GM	LC/MS $[M+H]^+$
10		4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d] imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă clorhidrat	492	493
11		4-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-4-il)-N^1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	420	421
12		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	478	479

Exemplul 13

Acid 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*] oxazol-2-carboxilic



Etapa A : etil 4-brombenzo[*d*]oxazol-2-carboxilat

2-amino-3-bromfenol (1,0 g, 5,3 mmoli) s-a adăugat la etil 2-clor-2-oxoacetat (1,1 g, 8,0 mmoli) in 1.4-dioxan (12,0 ml) la temperatura camerei. Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 1 oră la 150°C sub microunde, s-a răcit şi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu acetat de etil/eter de petrol (1 /10). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 270 / 272. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (dd, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 3H).

Etapa B: acid (2-(etoxicarbonil)benzo[*d*]oxazol-4-il)boric

La un amestec agitat din 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,9 g, 7,4 mmoli), etil 4-brombenzo[d]oxazol-2-carboxilat (1,0 g, 3,7 mmoli) şi $PdCl_2$(dppf) (0,54 g, 0,74 mmol) in 1.4-dioxan (15,0 ml) la temperatura camerei sub Ar s-a adăugat acetat de potasiu (0,36 g, 3,7 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat 1 oră la 80°C, monitorizat prin LCMS pentru a ajunge la produs. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (25.0 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Produsul a fost purificat prin Prep-MPLC cu următoarele condiţii: Coloană, C-18, 120 g, fază mobilă: apă (0,05% TFA) şi acetonitril; Detector, UV 210 şi 254 nm. Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 236. ^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) 88,27 (brs,2 H),7,95 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 1H).

Etapa C: etil 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(*N*-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilat

La un amestec agitat din *terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (200 mg, 0,21 mmol), acid (2-(etoxicarbonil)benzo[d]oxazol-4-il)boric (100 mg, 0,42 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) indioxan (10,0 ml) la temperatura camerei. sub Ar s-a adăugat Na_2CO3 (68 mg, 0,64 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 13 ore la 80°C. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (20 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 20 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu PE/EA (3/1). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]+ : 997; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,53-7,34 (m, 5H), 7,05-6,91 (m, 4H), 6,81 (dd, *J* = 8,8 Hz, 3H), 6,70 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,67-6,46 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2 H), 3,78 (brs, 9H), 3,40-3,10 (m, 3 H), 1,47 (brs, 9H), 1,38-1,24 (m, 3 H).

Etapa D: etil 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il) fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilat

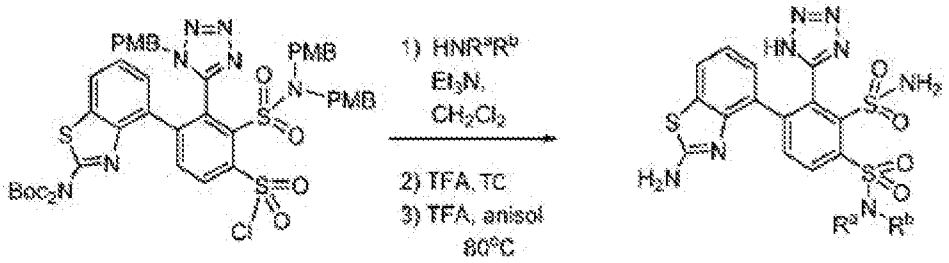
La o soluţie agitată din etil 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilat (160 mg, 0,16 mmol) in CH_2Cl_2 (2,0 ml) la 0°C s-a adăugat în picătură TFA (2,0 ml). Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, apoi s-a concentrat pentru a da etil 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(*N*-(4-metoxibenzil)- sulfamoil)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilat 200mg (brut) sub forma unui ulei. La o soluţie agitată din etil 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)fenil)benzo[d]oxazol-2-carboxilat (160 mg,brut) s-a adăugat TFA (1,5 ml) la 0°C. Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 2 ore la 80°C, apoi a fost concentrată pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M^+]^+$: 537.

Etapa E: Acid 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il) fenil)benzo[*d*] oxazol-2-carboxilic.

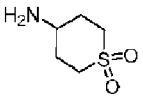
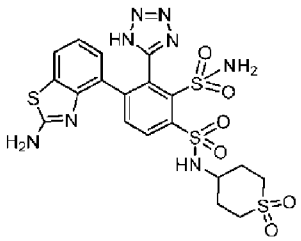
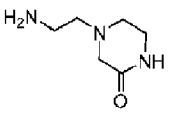
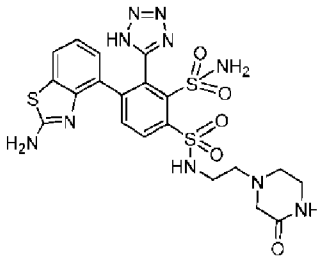
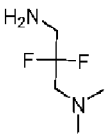
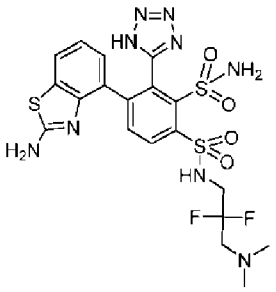
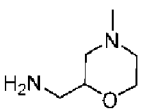
La o soluţie agitată din etil 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilat (120 mg, 0,224 mmol) in MeOH (1,5 ml) la 0°C s-a adăugat NaOH (54 mg, 1,3 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei, s-a ajustat la pH = 6,0 cu HCl (□1M apos). Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană, Xbridge C 18, 19*150 mm; fază mobilă: apă (0,05% NH_4HCO_3) şi acetonitril (menţinut 34% acetonitril timp de 8 min, menţinut 100% timp de 2 min, scăzut la 34% în 2 min); Detector, UV 220 şi 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 509; ^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 8,28-8,20 (m, 1H), 7,93 (dd, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J*= 7,2 Hz, 1H),3,25-3,21 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H).

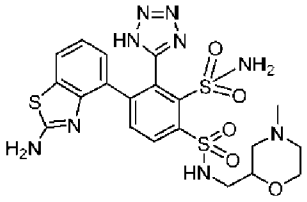
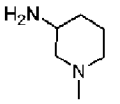
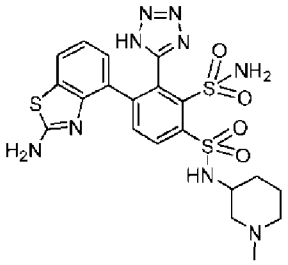
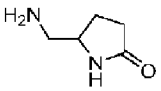
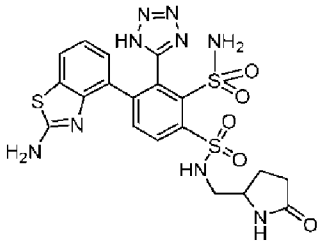
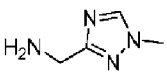
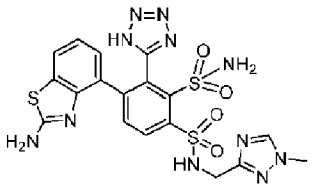
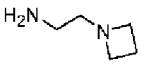
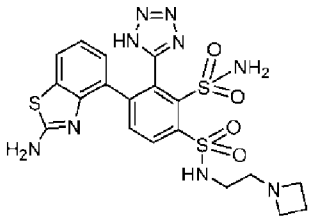
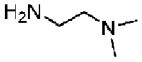
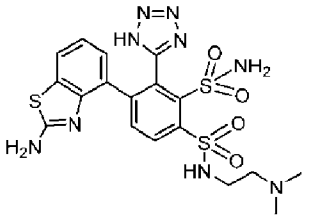
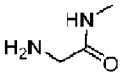
Exemplele 14-84

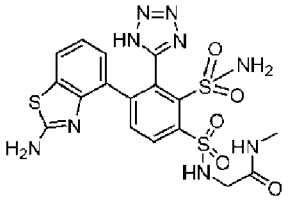
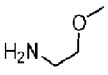
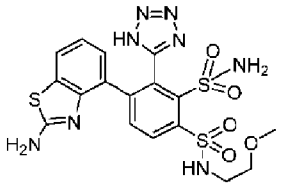
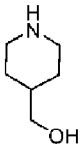
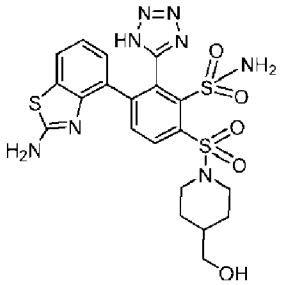
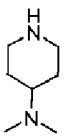
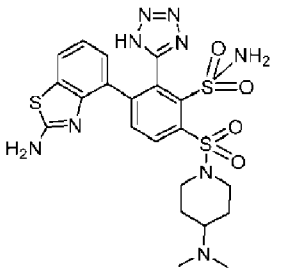
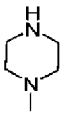
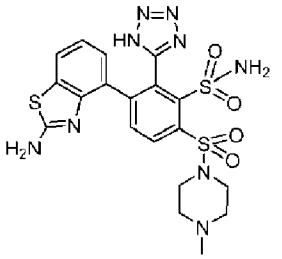
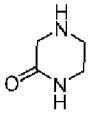
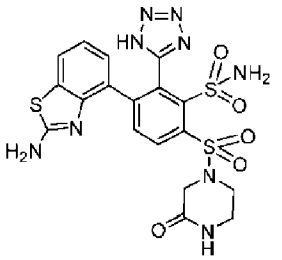
Procedeu general pentru prepararea paralelă a sulfonamidei din Exemplele 14-84:

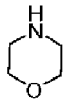
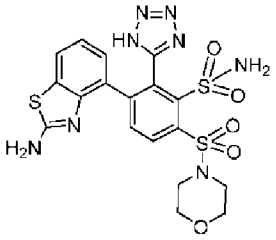
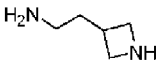
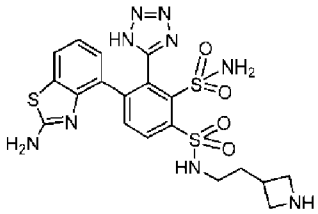
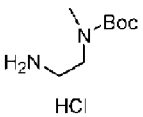
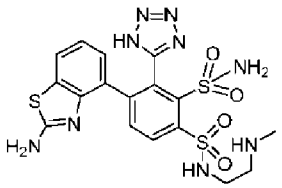
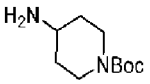
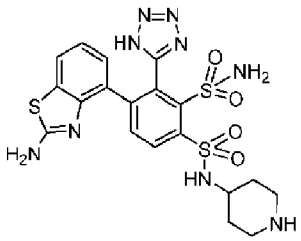
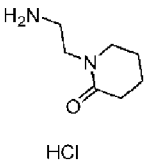
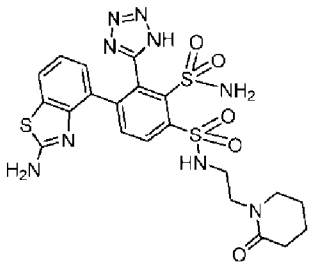
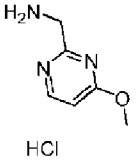
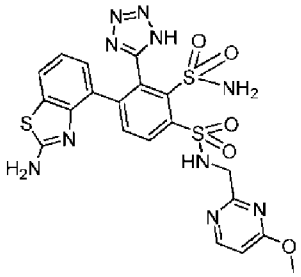


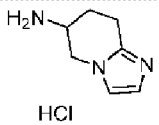
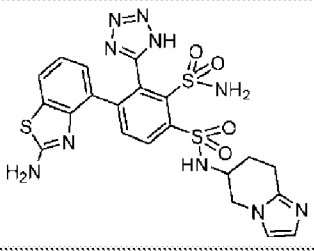
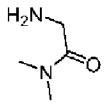
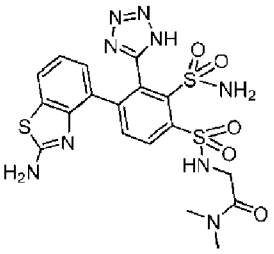
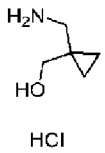
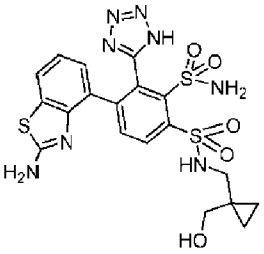
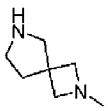
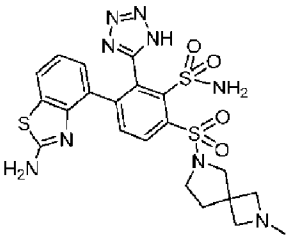
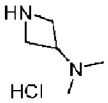
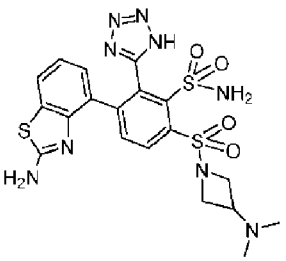
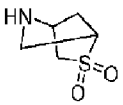
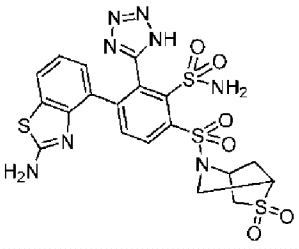
Intr-un set de fiole conţinând fiecare amina cerută, disponibilă comercial sau cunoscută, (0,13 mmol) s-a adăugat o soluţie de clorură de sulfonil (45 mg, 0,044 mmol) urmată de Et_3N (0,018 mL, 0,13 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi amestecurile s-au agitat la TC timp de 5 ore. La amestecul de reacţie s-a adăugat apoi TFA (0,5 mL) şi amestecurile s-au agitat la TC timp de 1,5 ore. După acest timp în fiecare fiolă s-a adăugat toluen (1 mL) şi amestecurile s-au concentrat sub vid. În fiecare fiolă s-a adăugat apoi TFA (1,0 mL) şi anisol (0,019 mL, 0,17 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi amestecurile de reacţie s-au încălzit la 80°C cu agitare timp de 45 minute. După acest timp, amestecurile de reacţie s-au concentrat sub vid. Reziduurile brute au fost apoi dizolvate în DMSO (1m0 mL) şi s-au filtrat. Produsele brute s-au purificat prin HPLC preparativă activată pentru masă [coloană Waters Sunfire C18, 5 µm, 19x100 mm, utilizând un interval de gradient de la 8-10% iniţial la 21-36% final MeCN (0,1% TFA) în apă (0,1% TFA), 25 mL/min, 8-12 min durată pentru a da Exemplele 14-84.

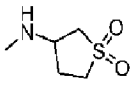
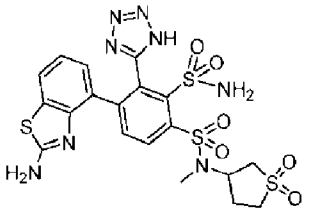
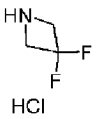
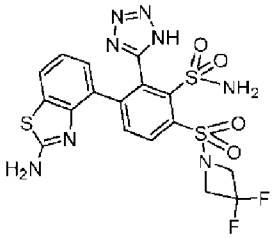
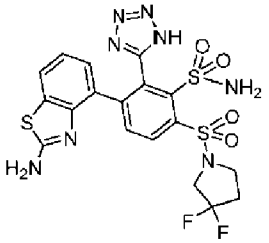
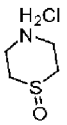
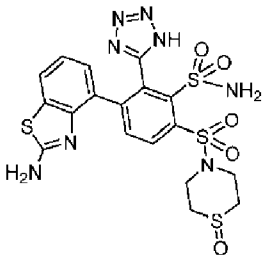
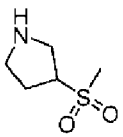
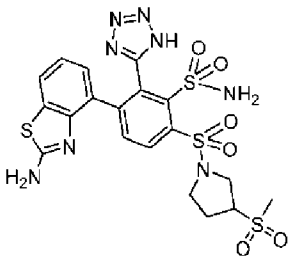
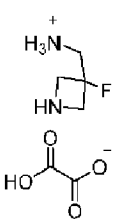
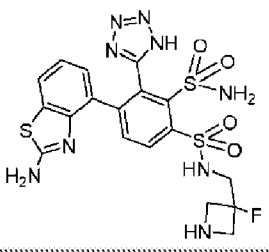
EX. Nr.	**HNR^aR^b**	**Structură**	**Denumire**	**LC/MS m/e $[M+H]^+$**
14			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	585,0
15			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	579,0
16			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N1-[3-(dimetilamino)-2,2-difluorpropil]-3-(1H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	574,1
17			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	566,0

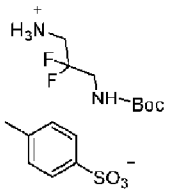
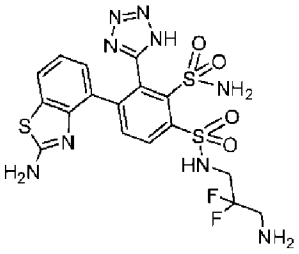
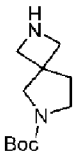
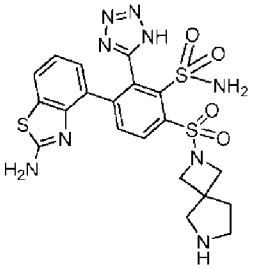
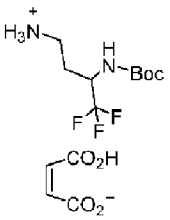
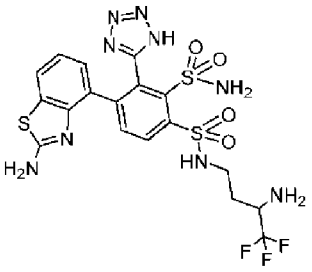
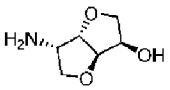
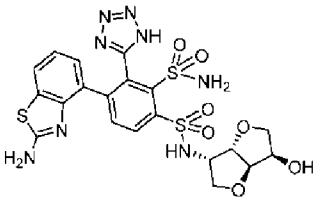
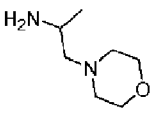
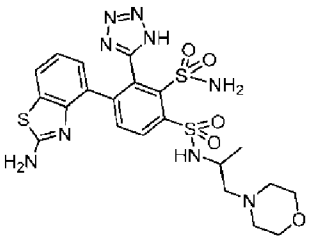
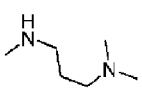
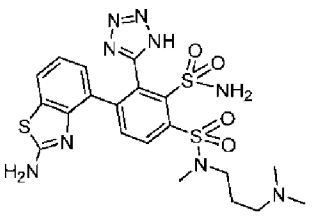
EX. Nr.	HNR[a]R[b]	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]+
				
18	 2HCl		4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N1-(1 - metilpiperidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	550,1
19			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(5-oxopirolidin-2-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	550,1
20			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N[1]-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il) metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	548,0
21			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N1-(2-azetidin-1-iletil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	536,0
22			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-*N*[1]-[2-(dimetilamino)etil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	524,0
23			N[2]-{ [4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}-*N*-metilglicinamidă	524,0

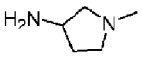
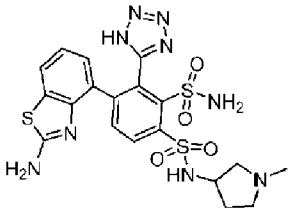
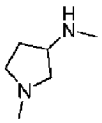
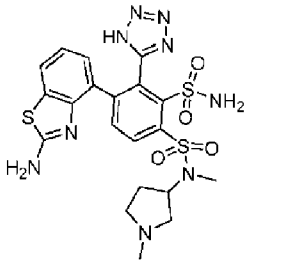
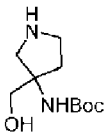
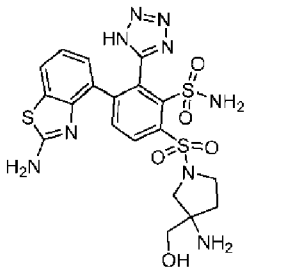
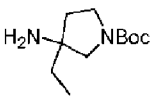
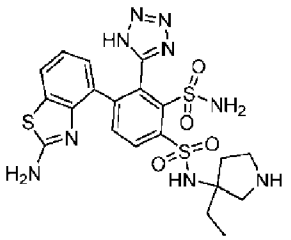
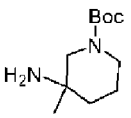
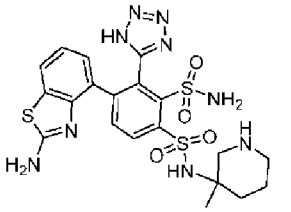
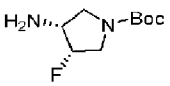
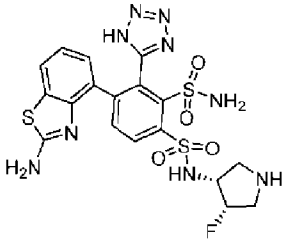
EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
				
24			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N^1-(2-metoxietil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	511,1
25			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il] sulfonil}-2-(1*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	551,0
26			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] sulfonil}-2-(1*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	564,2
27			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)benzen-sulfonamidă	536,0
28			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)benzen- sulfonamidă	536,1
29			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-	523,0

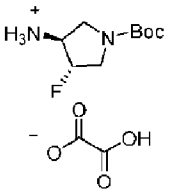
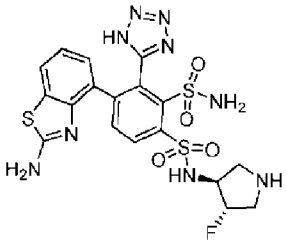
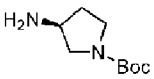
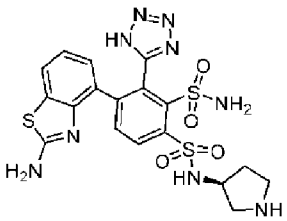
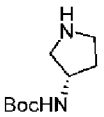
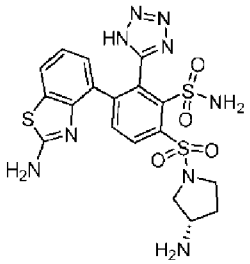
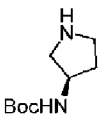
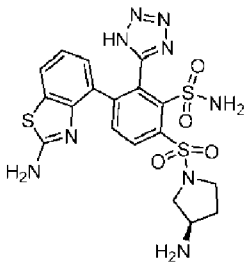
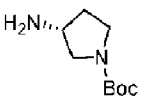
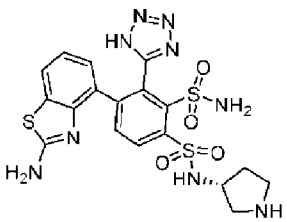
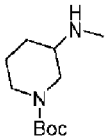
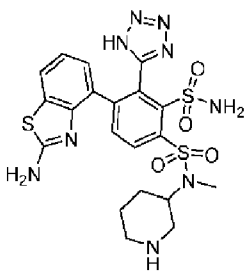
EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			(1H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă	
30			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N1-(2-azetidin-3-iletil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	536,0
31			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N^1-[2-(metilamino)etil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	510,0
32			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N1-piperidin-4-il-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	536,0
33			4-(2-amino-1,3 - benzotiazol-4-il)-N1-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	578,0
34			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	575,0
35			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-	573,1

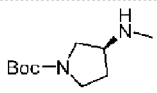
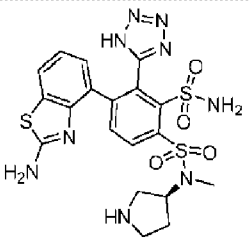
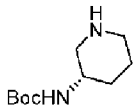
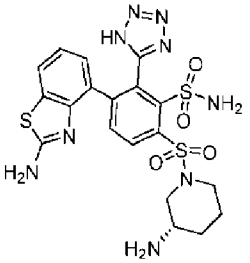
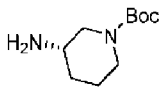
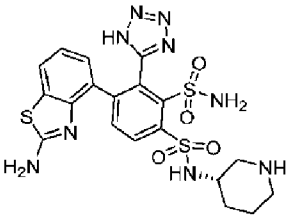
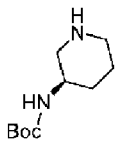
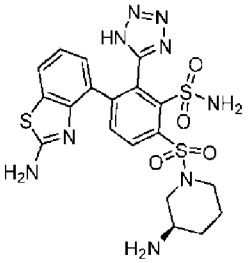
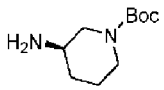
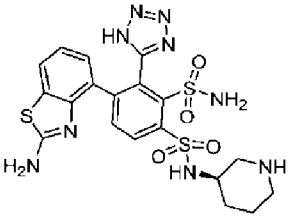
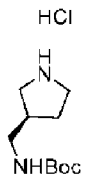
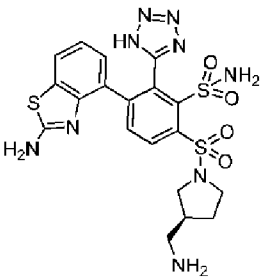
EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			6-il)-3-(1H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
36			N^2-{ [4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}-N,N-dimetilglicin-amidă	538,0
37			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-{[1-(hidroximetil)ciclopropil] metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	537,0
38			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(2-metil-2,6-diazaspiro[3.4] oct-6-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă	562,1
39			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il] sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	536,0
40			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(2,2-dioxido-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il) sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	582,9
41			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-	584,9

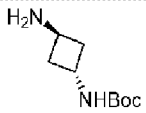
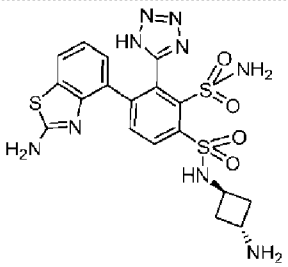
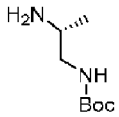
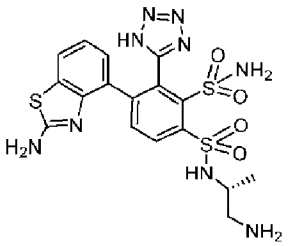
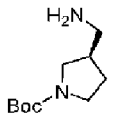
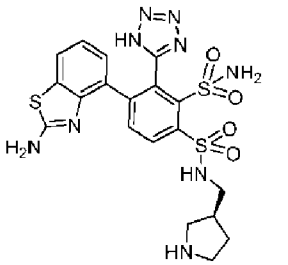
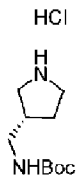
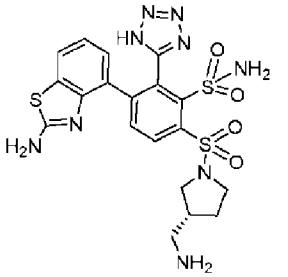
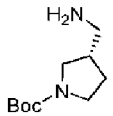
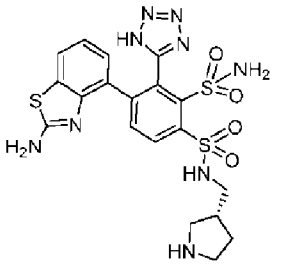
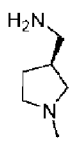
EX. Nr.	HNR[a]R[b]	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]+
			il)-*N*[1]-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-*N*□1□metil-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
42			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(3,3-difluorazetidin-1-il) sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	529,0
43			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(3,3-difluorpirolidin-1-il) sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	543,0
44			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(1-oxidotiomorfolin-4-il) sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	554,9
45			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[3-(metilsulfonil)pirolidin-1-il] sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	585,0
46			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N[1]-[(3-fluorazetidin-3-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	540,0
47			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-amino-2,2-	546,0

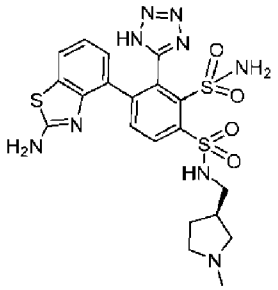
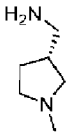
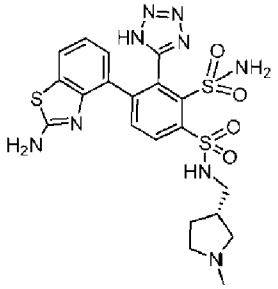
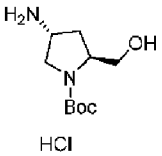
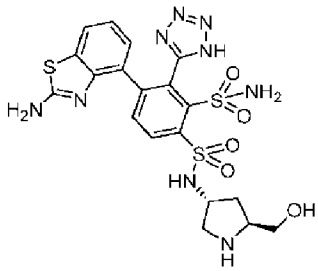
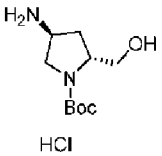
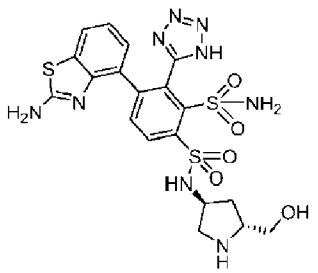
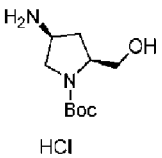
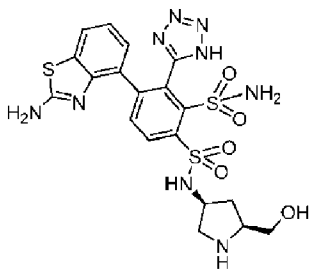
EX. Nr.	HNR[a]R[b]	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]+
			difluorpropil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
48			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-(2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-ilsulfonil)-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	548,0
49			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-amino-4,4,4-trifluorbutil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	578,0
50			2-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}amino)-1,4:3,6-dianhidro-2-deoxi-D-alitol	581,1
51			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(1-metil-2-morfolin-4-iletil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	580,0
52			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[3-(dimetilamino)propil]-N□1□-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	552,0
53			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(1-metilpirolidin-3-il)-3-	536,1

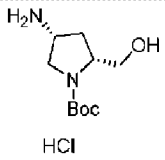
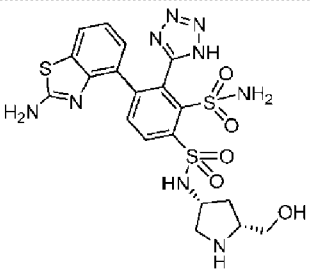
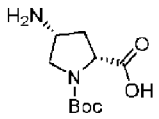
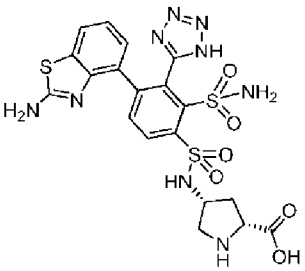
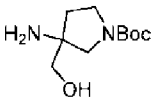
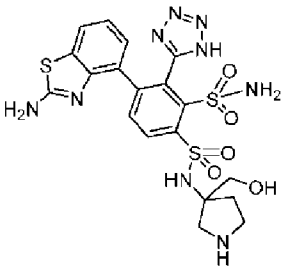
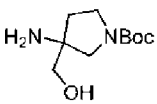
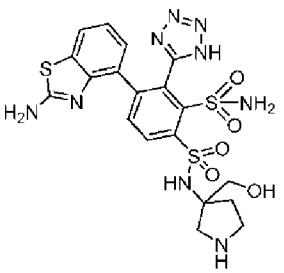
EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
54			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-metil-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	550,0
55			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[3-amino-3-(hidroximetil) pirolidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă	552,1
56			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-etilpirolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	550,1
57			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-metilpiperidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	550,0
58			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R,4S)-4-fluorpirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	540,0
59			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S,4S)-4-fluorpirolidin-	540,0

EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
60			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S)-pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	522,0
61			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3S)-3-aminopirolidin-1-il] sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	522,1
62			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3R)-3-aminopirolidin-1-il] sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	521,9
63			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R)-pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	522,1
64			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-metil-N1-piperidin-3-il-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	550,1
65			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-	536,1

EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			il)-N1-metil-N1-[(3S)-pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
66			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3S)-3-aminopiperidin-1-il] sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	536,1
67			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S)-piperidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	536,2
68			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il] sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	536,1
69			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R)-piperidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	536,1
70			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3S)-3-(aminometil)pirolidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	536,0
71			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-	521,9

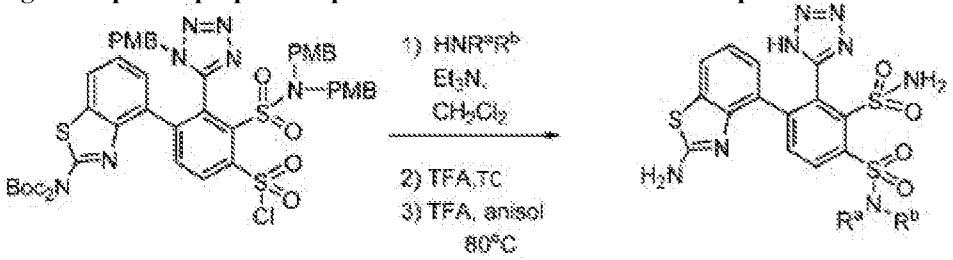
EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			il)-N^1-(*trans*-3-aminociclobutil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
72			(*R*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	510,1
73			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N^1-[(3S)-pirolidin-3-ilmetil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	535,9
74			3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3*R*)-3-(aminometil)pirolidin-1-il]sulfonil}-2-(1*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	536,0
75			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N^1-[(3*R*)-pirolidin-3-ilmetil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	535,9
76			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N^1-{[3*R*)-1-metilpirolidin-3-il] metil}-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	550,0

EX. Nr.	HNR[a]R[b]	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]+
				
77			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-{[(3*S*)-1-metilpirolidin-3-il] metil}-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	549,9
78			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R,5S)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	552,0
79			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S,5R)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	522,0
80			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S,5S)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	552,0
81			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R,5R)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	552,0

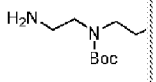
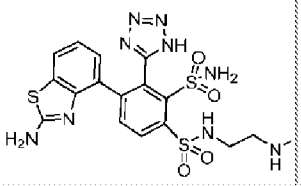
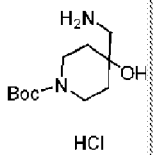
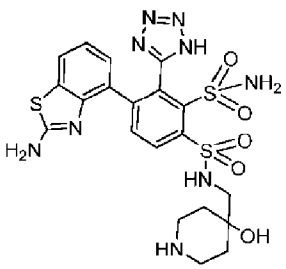
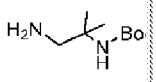
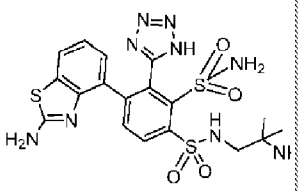
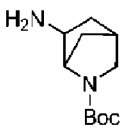
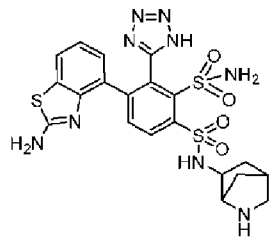
EX. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
				
82			(4*R*)-4-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil} amino)-D-proline	566,0
83	 Enantiomer A (faster eluting)	 Enantiomer A	4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[3-(hidroximetil)pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	551,9
84	 Enantiomer B (slower eluting)	 Enantiomer B	4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[3-(hidroximetil)pirolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	551,9

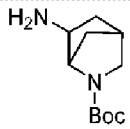
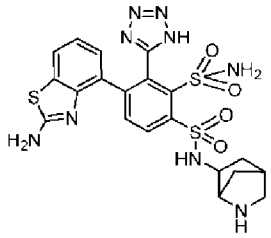
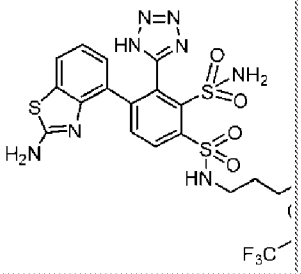
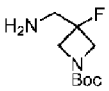
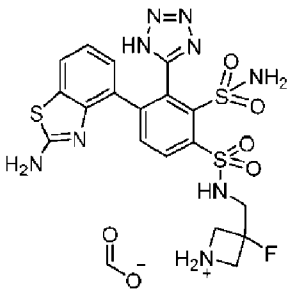
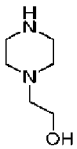
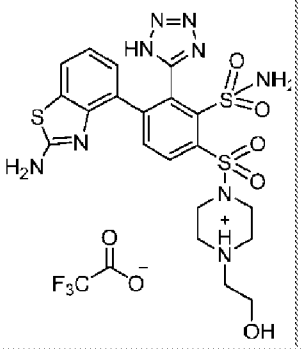
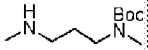
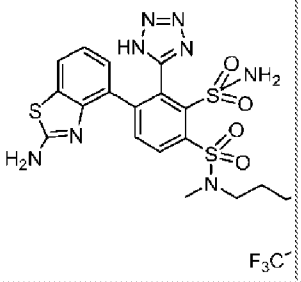
Exemplele 85-127

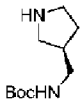
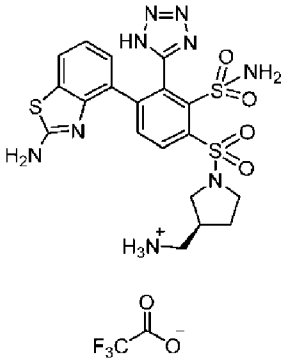
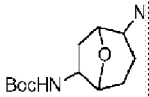
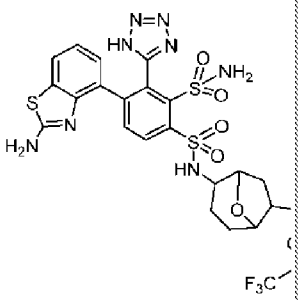
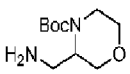
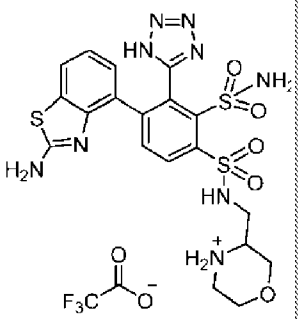
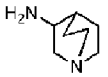
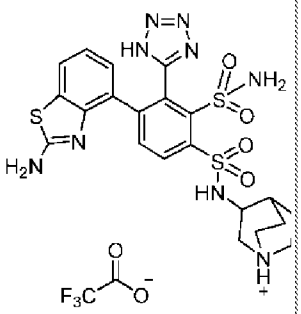
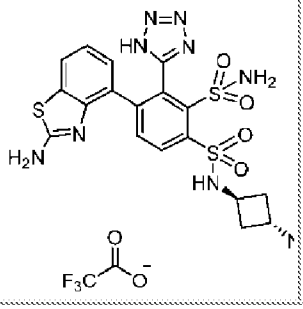
Procedeu general pentru prepararea paralelă a sulfonamidelor din Exemplele 85-127:

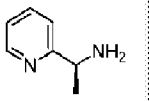
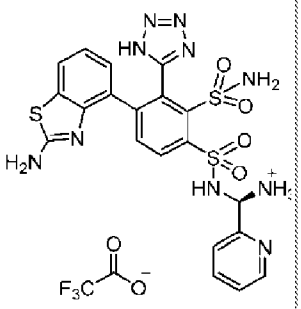
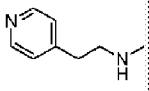
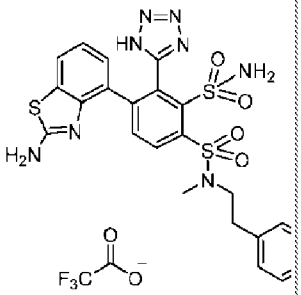
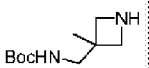
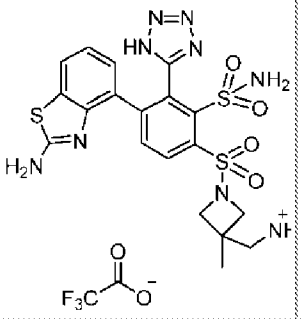
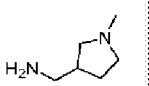
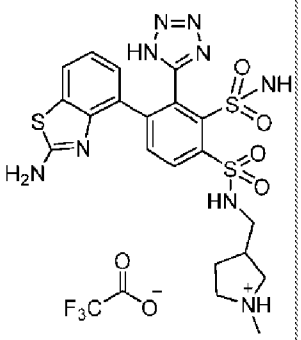
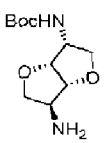
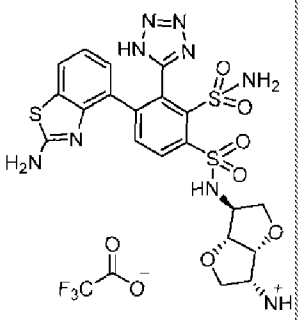


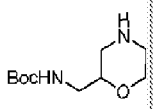
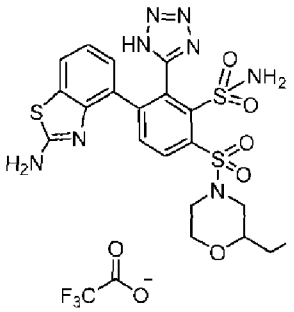
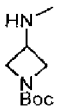
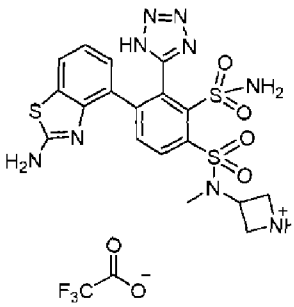
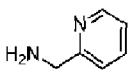
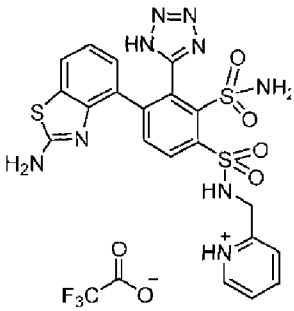
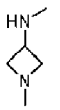
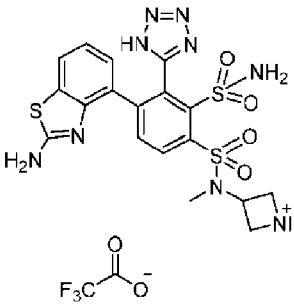
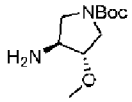
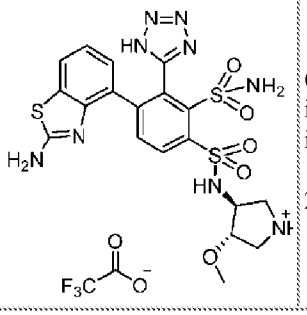
Intr-un set de fiole conţinând fiecare amina cerută (disponibilă comercial, cunoscută sau preparată aşa cum a fost descris aici, 0,13 mmol) s-a adăugat o soluţie de clorură de sulfonil (45 mg, 0,044 mmol) urmată de Et_3N (0,018 mL, 0,13 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi amestecurile s-au agitat la TC timp de 5 ore. La amestecul de reacţie s-a adăugat apoi TFA (0,5 mL) şi amestecurile s-au agitat la TC timp de 1.5 ore. După acel timp, s-a adăugat toluen (1 mL) în fiecare fiolă şi amestecurile s-au concentrat sub vid. La fiecare fiolă s-a adăugat apoi TFA (1,0 mL) şi anisol (0,019 mL, 0,17 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi amestecurile de reacţie s-au încălzit la 80°C cu agitare timp de 45 minute. După acest timp, amestecurile de reacţie s-au concentrat sub vid. Reziduurile brute s-au dizolvat apoi în DMSO (1.0 mL) şi s-au filtrat. Produsele brute s-au purificat prin HPLC preparativă activată pentru masă [coloană Waters Sunfire C18, 5 µm, 19x100 mm, utilizând un interval de gradient de la 8% iniţial la 30% final MeCN (0,1% TFA) în apă (0,1% TFA), 25 mL/min, 8 min durată]. Produsele izolate au fost dizolvate fiecare în MeOH (1 mL) şi s-au încărcat pe un cartuş cu schimbători de ioni [Agilent Bond Elut SCX (2 grame)]. TFA s-a eluat din coloană cu MeOH (20 mL). Produsele s-au eluat apoi utilizand o soluţie de NH_3 în MeOH (7N, 20 mL). Această fracţie a fost apoi concentrată sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 1:1 MeCN: apă distilată (2 mL). Aceste fracţii s-au congelat apoi şi s-au liofilizat peste noapte pentru a da Exemplele 85-127.

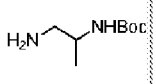
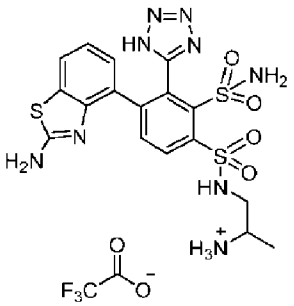
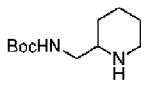
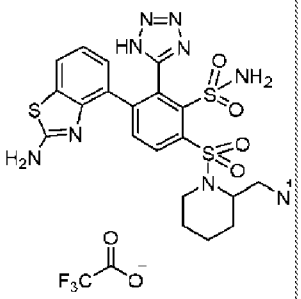
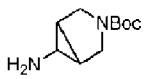
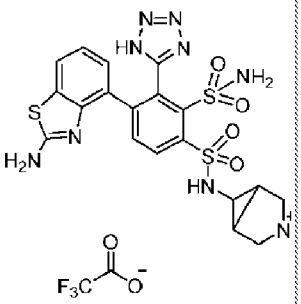
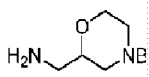
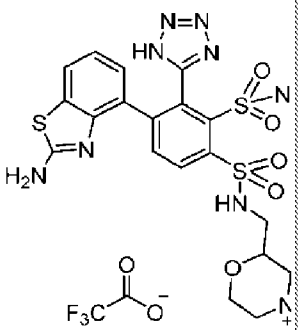
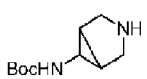
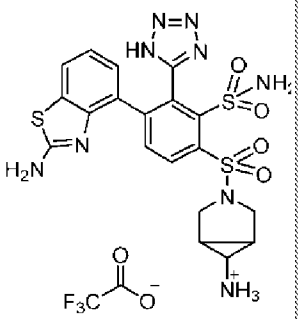
Ex. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
85			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-((2-metoxietil)amino)etil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfon-amidă	554,10
86	 HCl		4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N^1-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	566,1
87	 HCl		N^1-(2-amino-2-metilpropil)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfon-amidă	524,0
88	 Enantiomer (faster eluting)	 Enantiomer A	4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N^1-(2-azabiciclo[2.2.1]heptan -6-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	548,0
89			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N^1-(2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	548,0

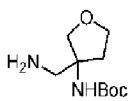
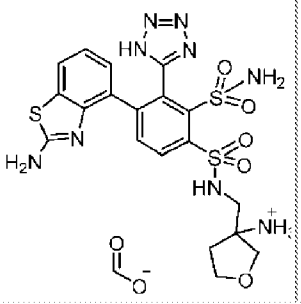
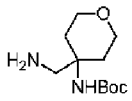
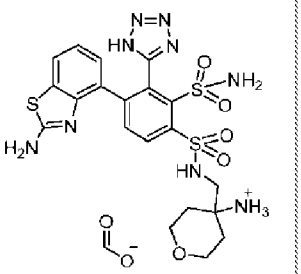
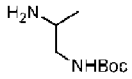
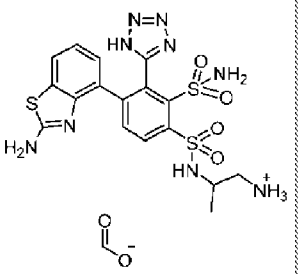
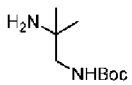
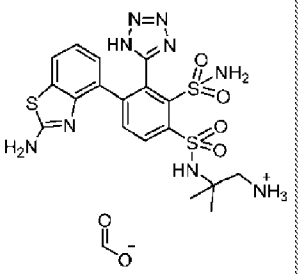
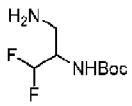
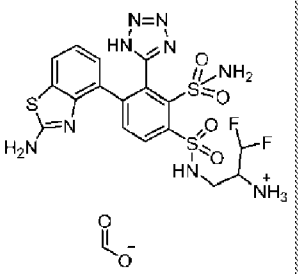
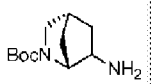
Ex. Nr.	HNR[a]R[b]	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]+
	 Enantiomer (slower eluting)	 Enantiomer B		
90			3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1-aminiu 2,2,2-trifluoracetat	510,07
91			3-(((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)metil)-3-fluorazetidin-1-iu formiat	540,06
92			4-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonil)-1-(2-hidroxietil)piperazin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	566,1
93			3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-N-metilpropan-1-aminiu 2,2,2-trifluoracetat	538,1
94			(S)-(1-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)pirolidin-3-il)	536,09

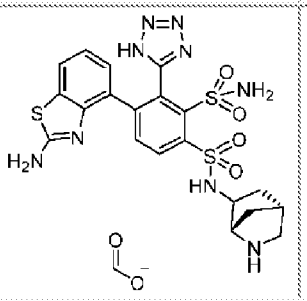
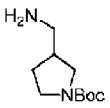
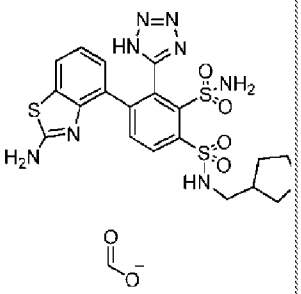
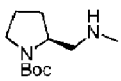
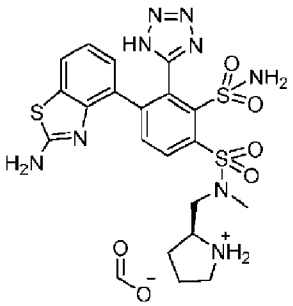
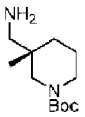
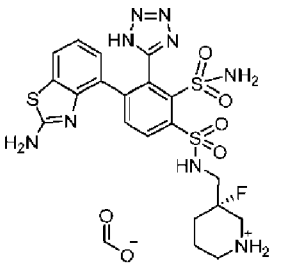
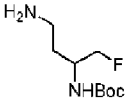
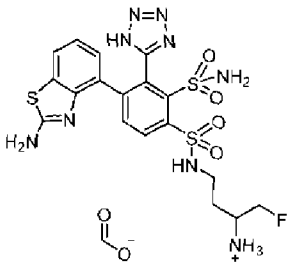
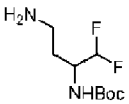
Ex. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			metanaminiu 2,2,2-trifluoracetat	
95			2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-8-oxabiciclo[3.2,1] octan-6-aminiu 2,2,2-trifluoracetat	578,1
96			3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)morfolin-4-iu 2,2,2-trifluoracetat	552,08
97			3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)chinuclidin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	562,1
98			(1r,3r)-3-(4-(2-aminobenzo[d] tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) ciclobutanaminiu 2,2,2-trifluoracetat	522,07

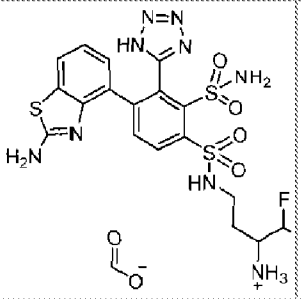
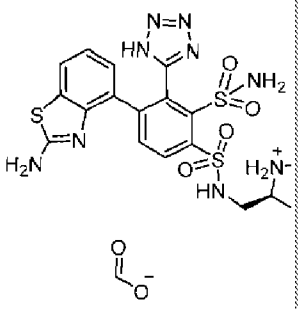
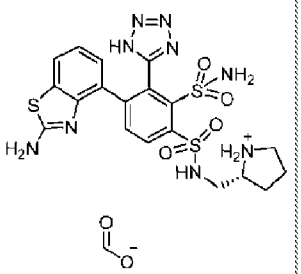
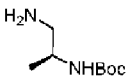
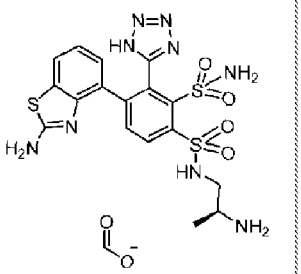
Ex. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
99			(R)-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il) fenilsulfonamido)(piridin-2-il) metanaminiu 2,2,2-trifluoracetat	558,07
100			4-(2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)piridin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	572,09
101			(1-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonil)-3-metilazetidin-3-il) metanaminiu 2,2,2-trifluoracetat	536,09
102			3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il) fenilsulfonamido)metil)-1-metil pirolidin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	550,1
103			(3R,3aR,6S,6aR)-6-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)hexahidrofuro[3,2-b] furan-3-aminiu 2,2,2-trifluoracetat	580,08

Ex. Nr.	HNR^{a}R^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]$^+$
104			(4-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonil)morfolin-2-il)metanaminiu 2,2,2-trifluoracetat	552,08
105			3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)azetidin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	522,07
106			2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)metil)piridin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	544,06
107			3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-metil-azetidin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	536,09
108			(3S,4S)-3-(4-(2-aminobenzo[d] tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-metoxipirolidin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat	552,08

Ex. Nr.	HNR^aR^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
109			1-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il) fenilsulfonamido)propan-2-aminiu 2,2,2-trifluoracetat	510,07
110			(1-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonil)piperidin-2-il)metanaminiu 2,2,2-trifluoracetat	550,1
111			6-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-3-azabiciclo[3.1.0] hexan-3-iu 2,2,2-trifluoracetat	534,07
112			2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil sulfonamido)metil)morfolin-4-iu 2,2,2-trifluoracetat	552,08
113			(1R,5S,6s)-3-((4-(2-aminobenzo[d] tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-aminiu 2,2,2-trifluoracetat	534,07

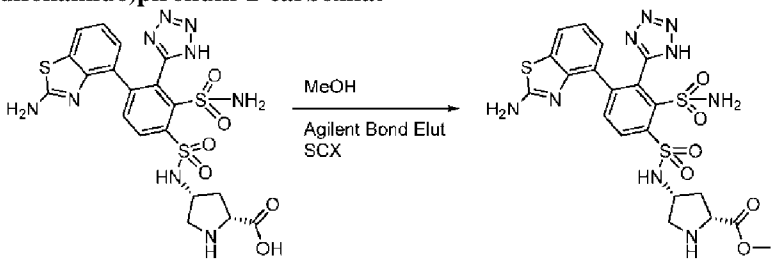
Ex. Nr.	HNR^{a}R^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]$^+$
114			3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)metil)tetrahidrofuran-3-aminiu formiat	552,08
115			4-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)metil)tetrahidro-2H-piran-4-aminiu formiat	566,1
116			2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)propan-1-aminiu formiat	510,07
117			2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-2-metilpropan-1-aminiu formiat	524,09
118			3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-1,1-difluorpropan-2-aminiu formiat	546,05
119			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-((1S,4R)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă, sare formiat	548,09

Ex. Nr.	HNR^{a}R^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]$^+$
				
120			3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)metil)pirolidin-1-iu formiat	536,09
121			(S)-2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirolidin-1-iu formiat	550,1
122			(S)-3-(((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)metil)-3-fluor-piperidin-1-iu formiat	568,09
123			4-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-1-fluorbutan-2-aminiu formiat	542,08
124			4-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-1,1-difluorbutan-2-aminiu formiat	560,07

Ex. Nr.	HNR^{a}R^b	Structură	Denumire	LC/MS m/e [M+H]$^+$
				
125			(S)-2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il) fenilsulfonamido)metil)pirolidin-1-iu formiat	536,09
126			(R)-2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il) fenilsulfonamido)metil)pirolidin-1-iu formiat	536,09
127			(S)-4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-aminopropil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă, sare formiat	

Exemplul 128

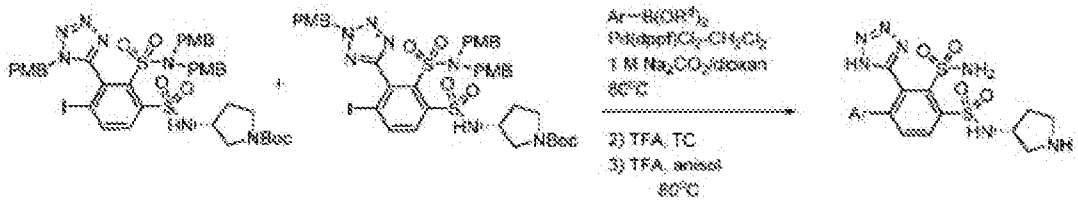
Metil (2*R*,4*R*)-4-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-2-carboxilat



(4*R*)-4-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil] sulfonil}amino)-D-prolina (sare TFA) a fost dizolvată în MeOH (1 mL) şi s-a încărcat într-un cartuş cu schimbători de ioni [Agilent Bond Elut SCX (2 grame)]. TFA a fost eluat din coloană cu

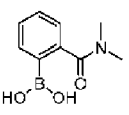
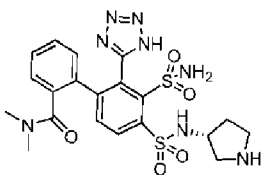
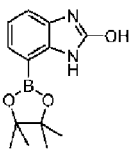
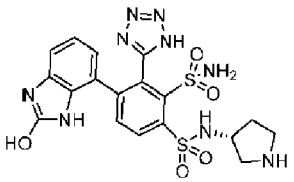
MeOH (20 mL). Produsul a fost apoi eluat utilizând o soluţie de NH_3 in MeOH (7N, 20 mL). Această fracţie a fost apoi concentrată sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 1:1 MeCN:apă distilată (2 mL). Aceste fracţii au fost apoi congelate şi s-au liofilizat peste noapte. Produsul brut a fost purificat prin HPLC activată pentru masă [coloană Waters Sunfire C18, 5 µm, 19x100 mm, utilizand un interval de gradient de la 10% iniţial la 40% final MeCN (0,1% TFA) în apă (0,1% TFA), 25 mL/min, 12 min durată] pentru a da compusul din titlu. LC/MS *m/e* $[M+H]^+$ 579,9.

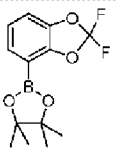
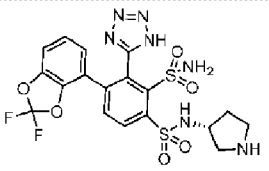
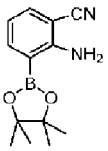
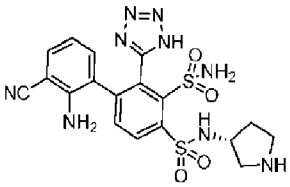
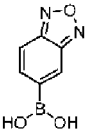
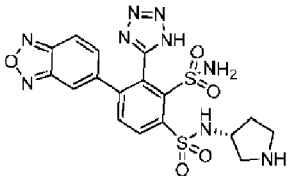
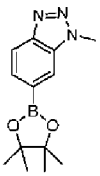
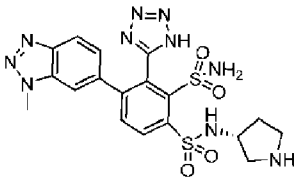
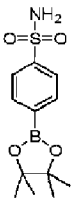
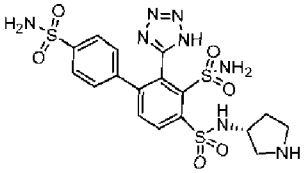
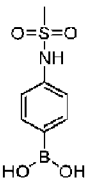
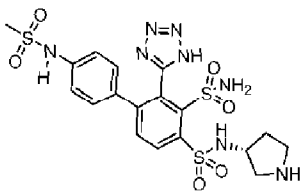
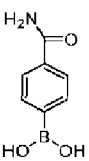
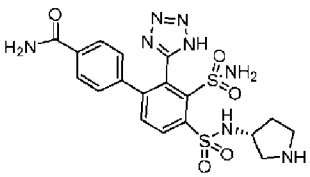
Exemplele 129-141

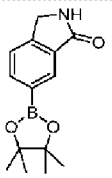
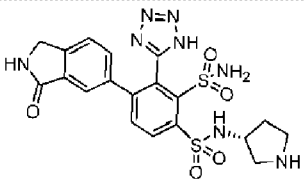
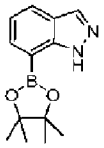
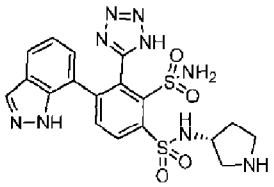
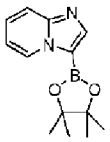
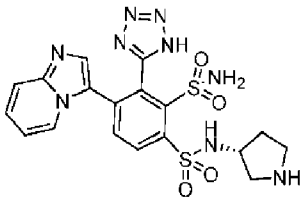
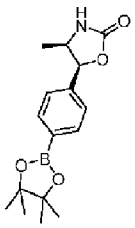
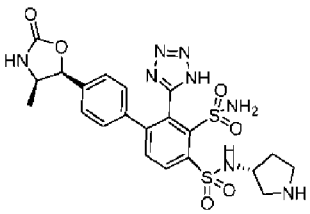


Procedeu general pentru prepararea paralelă a Exemplelor 129-141: Intr-un set de fiole conţinând fiecare o cantitate cerută de acid/ester boric (disponibil sau preparat aşa cum a fost descris aici, 0,31 mmol) s-a adăugat $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (8,5 mg, 0,010 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi s-au transferat intr-o nişă sub o atmosferă de azot. În fiecare fiolă a fost apoi adăugat o soluţie de iod (100 mg, 0.104 mmol) în dioxan (1 mL). În fiecare fiolă a fost apoi adăugată o soluţie de Na_2CO_3 (1M, 0,156 mL, 0,313 mmol). Fiolele au fost inchise cu capac şi au fost plasate intr-un bloc de încălzire preîncălzit la 80°C. Amestecurile de reacţie s-au agitat la la acea temperatură peste noapte. Amestecurile s-au îndepărtat din nişă şi au fost lăsate să se răcească la TC. În fiecare fiolă s-a adăugat apă (2 mL) urmată de DCM (2 mL). Amestecurile s-au transferat pe un set de pâlnii de filtrare fritate şi straturile organice s-au drenat intr-un set de fiole.

La fiecare amestec s-a adăugat DCM suplimentar (1 mL). Straturile organice au fost din nou drenate în fiole pentru a combina extractele. Amestecurile de reacţie s-au concentrat apoi sub vid. Amestecurile de reacţie s-au dizolvat în DMSO (1,0 mL) şi s-au filtrat. Intermediarii bruţi s-au purificat prin HPLC preparativă activată pentru masă [coloană Waters XBridge C18, 5 µm, 19 x100 mm, intervale de gradient de la 50-55% iniţial la 80-90% MeCN (0,1% NH_4OH) în apă (0,1% NH_4OH) 25 mL/min, 8 min durată] pentru a furniza intermediarii ceruţi. Într-un set de fiole conţinând intermediarii s-a adăugat TFA (1,0 mL) şi amestecurile s-au agitat la TC timp de 1 oră. După acest timp, amestecurile s-au concentrat sub vid. În fiecare fiolă a fost apoi adăugat TFA (1,0 mL) şi anisol (0,055 mL, 0,50 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi amestecurile de reacţie s-au încălzit la 80°C cu agitare timp de 1 oră. După acest timp, amestecurile s-au concentrat sub vid. Reziduurile brute s-au dizolvat apoi în DMSO (1,0 mL) şi s-au filtrat. Produsele brute s-au purificat prin HPLC preparativă activată pentru masă [coloană Waters Sunfire C18, 5µm, 19x100 mm, utilizand un interval de gradient de la 5-8% iniţial la 15-35% final MeCN (0,1% TFA) în apă (0,1% TFA), 25 mL/min, 8 min durată] pentru a da Exemplele 129-141

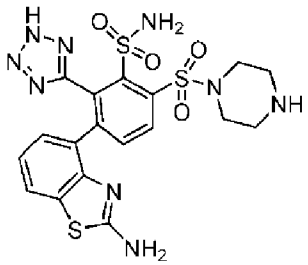
Ex. Nr.	**$ArB(OR^d)_2$**	**Structură**	**Denumire**	**LC/MS m/e $[M+H]^+$**
129			(R)-N,N-dimetil-4'-(N-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamidă	521,1
130			(R)-4-(2-hidroxi-1H-benzo[d] imidazol-7-il)-N1-(pirolidin-3 -il)-3 -(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	506,1
131			(R)-4-(2,2-difluorbenzo[d][1,3] dioxol-4-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-	530,1

Ex. Nr.	$ArB(OR^d)_2$	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			disulfonamidă	
132			(R)-2'-amino-3'-ciano-N4-(pirolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	490,1
133			(R)-4-(benzo[c] [1,2,5]oxadiazol-5-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	492,1
134			(R)-4-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-6-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	505,1
135			(R)-N4-(pirolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4,4'-trisulfonamidă	529,1
136			(R)-4'-(metilsulfonamido)-N4-(pirolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	543,0
137			(R)-4'-(N-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamidă	493,1
138			(R)-4-(3-oxoizoindolin-5-il)-N1-(pirolidin-3 -il)-3-(1 H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	505,0

Ex. Nr.	$ArB(OR^d)_2$	Structură	Denumire	LC/MS m/e $[M+H]^+$
				
139			(R)-4-(1H-indazol-7-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	490,0
140			(R)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	490,1
141			4'-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-oxazolidin-5-il)-N4-((R)-pirolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	549,1

Exemplul 142

3-(2-Aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă



Etapa A: benzil 4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(*N*,*N*-bis(*terţ*-butoxicarbonil)amido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-sulfonil)piperazin-1-carboxilat

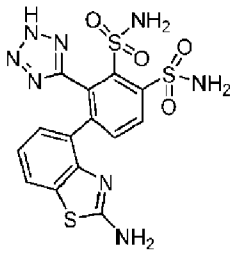
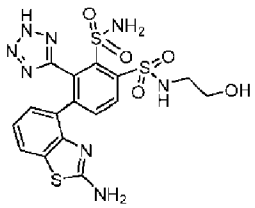
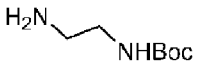
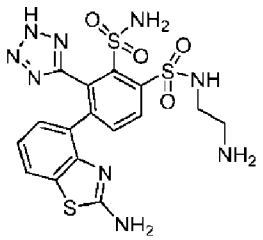
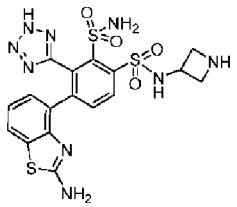
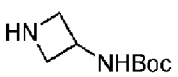
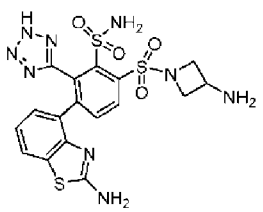
O soluţie din benzil piperazin-1-carboxilat (1,14 mL, 5,81 mmoli)) şi *terţ-butil* (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(clorsulfonil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terţ*-butoxicarbonil)carbamat (1,5 g, 1,45 mmol) in DCM (25 mL) a fost agitată la TC timp de 1 h. Amestecul a fost diluat cu AcOEt (50 mL), s-a spălat cu $KHSO_4$ apos saturat şi saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. LCMS [M+1]: 1216,71.

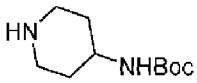
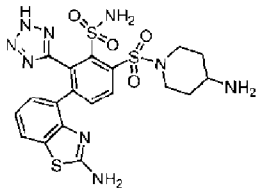
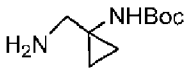
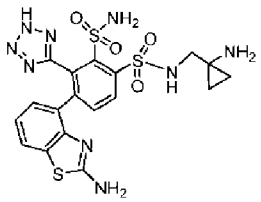
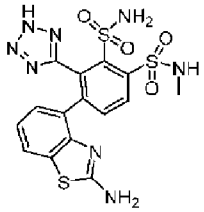
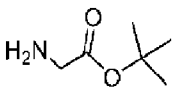
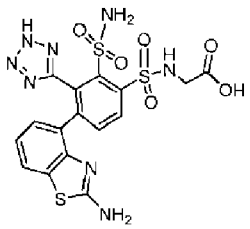
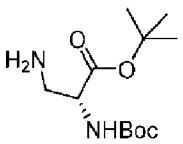
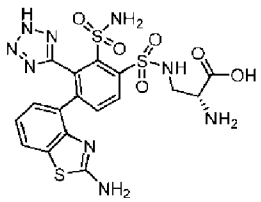
Etapa B: 3-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă

Benzil 4-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(N,N-bis(terţ-butoxi-

carbonil)amido)benzo[d]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonil)piperazin-1-carboxilatul brut a fost dizolvat in DCM (10 ml), s-a agitat la TC timp de 2 h cu TFA (3 ml) şi câteva picături de anisol. Amestecul a fost concentrat şi reziduul a fost încălzit la 80°C în 2 ml TFA timp de 40 minute. TFA a fost îndepărtat şi materialul brut a fost purificat prin RP-HPLC (7-42% ACN în apă cu 0,1% TFA). LCMS [M+1]: 522,28.

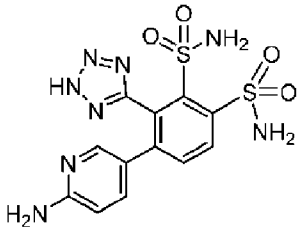
Următoarele Exemple 143-154 s-au preparat conform procedeului reprezentativ descris mai sus pentru Exemplul 142, din *terţ-butil* (4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(clorsulfonil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terţ*-butoxicarbonil)carbamat şi aminele corespunzătoare. Aminele pot fi protejate opţional drept *terţ*-butoxi carbonil carbamaţii lor care se îndepărtează similar în condiţii finale de deprotejare cu TFA. Acest lucru este aplicabil cand sunt prezenţi carboxilaţi şi sunt protejaţi care *terţ*-butil esteri.

Ex. Nr.	**Amine iniţale**	**Structură**	**Denumire compus**	**LC/MS m/e [M+H]$^+$**
143	NH_3		4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	453,16
144			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-hidroxietil)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	497,33
145			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-aminoetil)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	496,35
146			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(azetidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	508,30
147			6-((3-aminoazetidin-1-il)sulfonil)-3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă	508,38
148			3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-6-((4-aminopiperidin-1-il)sulfonil)-2-	536,42

Ex. Nr.	Amine inițiale	Structură	Denumire compus	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			(2H-tetrazol-5-il)benzen-sulfonamidă	
149			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-((1-aminociclopropil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	522,37
151			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1,N1-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	481,16
152			4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	467,16
153			((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il) fenil)sulfonil)glicină	511,12
154			acid (R)-2-amino-3-((4-(2-amino-benzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propanoic	540,17

Exemplul 155

4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 5-iod-*N*^{1},*N*^{1}-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2,0 g, 2,283 mmoli) în THF (40 ml) s-a adăugat sub N_2 TBAF (9,13 ml, 9,13 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei. timp de 1 oră sub N_2. S-a adăugat acetat de sodiu (1,873 g, 22,83 mmoli) în apă (10 ml) urmat de acid (aminooxi)sulfonic solid (2,58 g, 22,83 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei. sub N_2 timp de 3 zile. 30% din materia primă nz a fost consumată. Amestecul de reacţie a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat prin ISCO (0-100% AcOEt in hexan) pentru a da 5-iod-N1,N1-bi s(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă. LCMS [M+1]: 791,57.

Etapa B: 5-(6-aminopiridin-3-il)-*N*^{1},*N*^{1}-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

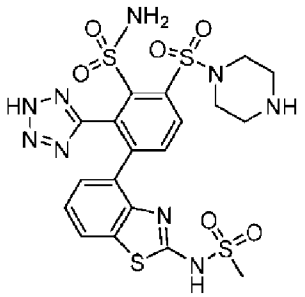
O suspensie din 5-iod-*N*^{1},*N*^{1}-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (0,1 g, 0,126 mmol), acid (6-aminopiridin-3-il)boric (0,035 g, 0,253 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,015 g, 0,013 mmol) şi carbonat de sodiu (0,040 g, 0,379 mmol) în dioxan (2 mL) şi apă (0,6 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 17 ore sub N_2. Amestecul a fost filtrat printr-un tampon de Celită. Filtratul a fost concentrat şi reziduul a fost dizolvat in AcOEt (30 mL), s-a spălat cu saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost utilizat direct pentru următoarea deprotejare. LCMS [M+1]: 757,80.

Etapa C: 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

5-(6-Aminopiridin-3-il)-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamida (0,08 g, 0,106 mmol) a fost încălzită la 80°C in 2 mL TFA timp de 40 minute. TFA a fost evaporat sub vid şi materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază reversată (2-30% acetonitril în apă cu 0,05% TFA). LCMS [M+1]: 397,23.

Exemplul 156

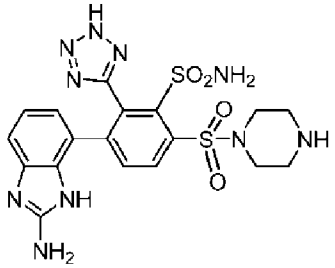
3-(2-(Metilsulfonamido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă



Benzil 4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(*N,N*-bis(*terţ-b*utoxi-carbonil)amido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonil)piperazin-1-carboxilatul (0,185 g, 0,116) a fost dizolvat în DCM (30 mL) şi a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore cu 3 mL TFA şi câteva picături de anisol. Amestecul a fost concentrat. La un amestec din reziduul obţinut mai sus şi clorură de metansulfonil (0,018 ml, 0,232 mmol) in DMF (10 mL) s-a adăugat hidrură de sodiu (4,64 mg, 0,116 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, a fost stins cu apă şi s-a diluat cu eter. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. Materialul brut a fost încălzit în 5 mL TFA la 80°C timp de 40 minute. TFA a fost evaporat sub vid şi reziduul a fost purificat cu HPLC cu fază reversată (10-75% apă în AcCN cu 0,1% TFA. LCMS [M+1]: 600,28.

Exemplul 157

3-(2-amino-3*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* 4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilat

La o soluţie din clorură de 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil (1,8 g, 2,222 mmoli) in THF (34 ml) s-a adăugat *terţ-butil* piperazin-1-carboxilat (0,828 g, 4,44 mmoli) şi Et_3N (0,619 ml, 4,44 mmoli) la temperatura ambiantă. Reacţia a fost menţinută timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (300 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-a uscat şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cromatografică cu silicagel cu acetat de etil / eter de petrol (1:1) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 960;^{1}H RMN (400 MHz, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,15-8,13 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 6H), 6,89-6,82 (m, 2H), 6,81-4,71 (m, 4H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,88-3,77 (m, 9H), 3,61-3,45 (m, 8H), 1,46-1,45 (m, 9H).

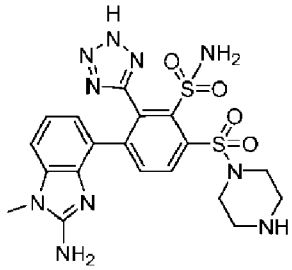
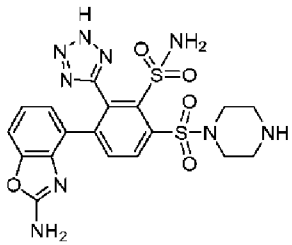
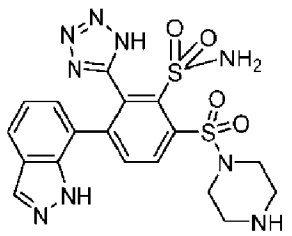
Etapa B: *terţ-butil* 4-((4-(2-amino-1*H*-benzo[dlimidazol-7-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil) piperazin-1-carboxilat

La o soluţie din *terţ-butil* 4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilat (200 mg, 0,208 mmol) in dioxan (1.2 ml)/apă (0.300 ml) (4:1) s-au adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-7-il)boric (11,06 mg, 0,063 mmol), Na_2CO3 (66,3 mg, 0,625 mmol) şi $Pd(Ph_3P)_4$ (72,2 mg, 0,063 mmol) la temperatura ambiantă. Balonul a fost degazat cu azot de trei ori. Apoi, amestecul a fost agitat timp de 16 h la 80°C sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (5 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 15 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (1 x 15 mL) şi saramură (1 x 15 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cromatografică cu silicagel cu CH_2Cl_2 / MeOH (1:10) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 965.

Etapa C: 3-(2-amino-3*H*-benzo[dlimidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă

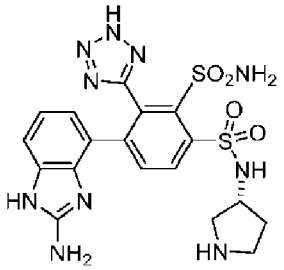
Intr-un balon cu fund rotund de 10 mL cu două gâturi s-a plasat o soluţie de *terţ-butil* 4-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilat (200 mg, 0,207 mmol) în DCM (3 ml) şi TFA (1 ml) la 0°C şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost filtrată şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul s-a adăugat peste TFA (4 ml) agitat răcit. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 h. Amestecul a fost evaporat la presiune redusă. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: X Bridge RP18, 19 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă (0,05% NH_4HCO_3), Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 57% B până la 92% B în 10 min; Detectare: UV 254 nm. Fracţiile colectate s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M - H]^+$: 503; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,09 (d, *J*= 15,0 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,58 (brs, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,576,53 (m, 1H), 6,47 (brs, 2H), 6,12-6,11 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 4H).

Exemplele din Tabelul de mai jos au fost preparate intr-un mod analog cu cel descris pentru 3-(2-amino-3*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă (Exemplul 157) pornind de la *terţ-butil* 4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonil)piperazin-1-carboxilat (Exemplul 157, Etapa A) şi acizii borici sau esterii borici potriviţi care au fost preparaţi aşa cum a fost descris aici sau care sunt disponibili comercial.

Ex. Nr.	Structură	Demumire	GM	LC/MS $[M+H]^+$
158		3-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă	518	519
159		3-(2-aminobenzo[d]oxazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonamidă	505	506
160		3-(1*H*-indazol-7-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen- sulfonamidă	489	490

Exemplul 161

4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^1-((*R*)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ*-butil (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din regioizomerii acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (Exemplul de referinţă 4, 0,45 g, 0,58 mmol) in THF (30 mL) s-a adăugat o soluţie de NCS (0,16 g, 1,2 mmol) în THF (10 mL) la 0°C sub azot. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 0,5 oră. La amestecul rezultat s-a adăugat (*R*)-*terţ-butil* 3-aminopirolidin-1-carboxilat (90 mg, 0,48 mmol) şi TEA (0,16 mL, 1,2 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 0,5 oră la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu AcOEt/PE (1/1). Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 960.

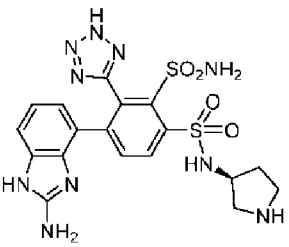
Etapa B: *terţ-butil* (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ*-butil (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

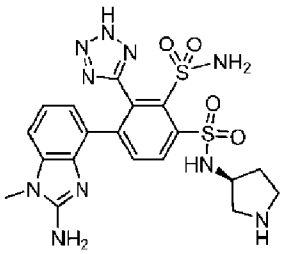
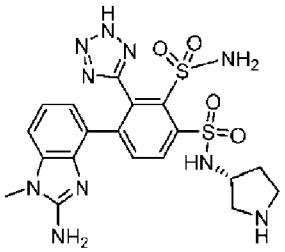
La o soluţie din regioizomeri *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1carboxilat (0,20 g, 0,21 mmol) in 1.4-dioxan (3 mL) şi apă (0,5 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (92 mg, 0,52 mmol), Na_2CO_3 (66 mg, 0,63 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (48 mg, 0,04 mmol) la temperatura camerei. ***Amestecul a fost degazat cu argon de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C*** timp de 3 ore sub argon. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei şi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH/DCM (1/10). Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 965.

Etapa C: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]midazol-4-il)-N^1-((*R*)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfoamidă

O soluţie din regioizomeri *terţ-butil* (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (100 mg, 0,10 mmol) in TFA (2 mL) a fost agitată timp de 0,5 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost coevaporat cu anisol (3 x 10 mL) la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în TFA (2 mL) şi amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost răcită la temperatura camerei şi s-a turnat în apă (50 mL). Faza apoasă a fost spălată cu AcOEt (2 x 30 mL). Faza apoasă a fost concentrată la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă cu următoarele condiţii: Coloană: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 33% B în 8 min; Detector: UV 254/220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid la presiune redusă pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 505; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (brs, 2H), 6,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,29-3,04 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H).

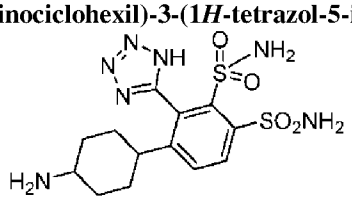
Exemplele din Tabelul de mai jos au fost preparate intr-un mod analog cu cel descris pentru (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (Exemplul 161) pornind de la (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (Etapa A, sau pirolidina enantiomerică corespunzătoare, preparată în acelaşi mod) şi acizii borici sau esterii borici potriviţi care au fost preparaţi aşa cum a fost descris aici sau care sunt disponibili comercial.

Ex Nr	Structură	Denumire	GM	C/MS[M+H]$^+$L
162		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((*S*)-pirolidin-3 -il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	504	505
163		4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-N^1-((*S*)-pirolidin-3 -il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	518	519

Ex Nr	Structură	Denumire	GM	C/MS[M+H]$^+$L
				
164		4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-N^1-((*R*)-pirolidin-3 -il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	518	519

Exemplul 165

4-(4-aminociclohexil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: terţ-butil (3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4'-sulfamoil-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamat

terţ-butil (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il) carbamatul (82 mg, 0,25 mmol) şi carbonatul de sodiu (26,8 mg, 0,253 mmol) şi tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (17,5 mg, 0,15 mmol) s-au adăugat la o soluţie agitată din materie primă regioizomeri 5-iod-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi 5-iod-N^1,N^1-bis(4-metoxibenzil)-6-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (Exemplul 1, Etapa A; 100 mg, 0,126 mmol) în dioxan la temperatura camerei şi amestecul a fost degazat cu N_2 timp de 10 minute, apoi s-a agitat la 80°C peste noapte. După ce reacţia a fost racită la temperatura camerei, amestecul de reacţie a fost filtrat prin Celită. Lichidul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel (12 g) şi s-a eluat cu EtOEt/hexan pentru a da produsul dorit.

Etapa B: terţ-butil (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)ciclohexil)carbamat

La o soluţie agitată din materie primă terţ-butil (3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)-4'-sulfamoil-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamat (176 mg, 0,205 mmol) în AcOEt(2 ml) şi MeOH (0,5 ml) la TC s-a adăugat oxid de platină (IV) (46,5 mg, 0,205 mmol). Soluţia a fost degazată la presiune redusă, apoi a fost hidrogenată (utilizand un balon mic) la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost filtrat prin Celită şi s-a spălat cu MeOH, s-a concentrat şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluând cu AcOEt/izohexan pentru a da produsul sub forma unui solid.

Etapa C: 4-(4-aminociclohexil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din materie primă terţ-butil (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil) ciclohexil)carbamat (160 mg, 0,186 mmol) in DCM la temperatura camerei s-au adăugat TFA (1,5 ml, 19,47 mmoli) şi anisol (1 ml, 9,15 mmoli) şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost redizolvat în AcOEt (3 ml) şi toluen (5 ml). Amestecul a fost

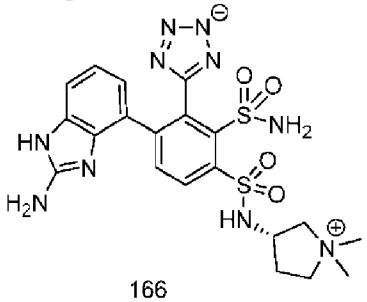
concentrat din nou şi acest procedeu a fost repetat de încă două ori. Reziduul a fost plasat la vid înalt timp de 3 ore şi a fost utilizat ca atare pentru Etapa următoare.

Etapa D: 4-(4-aminociclohexil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

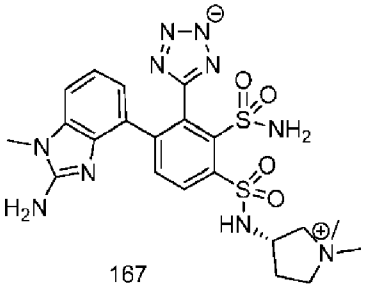
La materie primă 4-(4-aminociclohexil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă la temperatura camerei s-au adăugat TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi anisol (1 mL, 9,15 mmoli) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază reversată (C-18), eluând cu acetonitril/apă + 0,1% TFA pentru a da pentru compusul din titlu. LCMS: 402,35 [M+H]+

Exemplele 166 şi 167

(*S*)-5-(6-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(*N*-(1,1-dimetilpirolidin-1-iu-3-il) sulfamoil)-2-sulfamoilfenil)tetrazol-2-idă şi (*S*)-5-(6-(2-amino-1-metil-1H-benzo [d]imidazol-4-il)-3-(*N*(1,1-dimetilpirolidin-1-iu-3-il)sulfamoil)-2-sulfamoilfenil) tetrazol-2-idă



166



167

Etapa A: (*S*)-3-((4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazo1-5-il)-2-(N-(4-metoxibenzil)sulfamoil)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetil pirolidin-1-iu 2,2,2-trifluoracetat şi (*S*)-3-((4-(2-amino-1-metil-1H-benzo[d] imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(N-(4-metoxibenzil) sulfamoil)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirolidin-1-iu

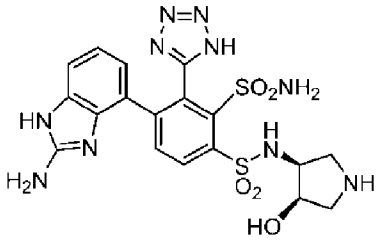
La un amestec din (*S*)-*terţ-butil* 3-(4-(2-amino-1H-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (din sinteza Exemplului 162, Etapa B, conform procedeelor pentru obţinerea Exemplului 161; 1,99 g, 2,06 mmoli) în DCM (10,3 mL) şi anisol (1,13 g, 10,29 mmoli) s-a adăugat TFA (23,5 g, 206 mmoli) şi s-a răcit într-o baie de gheaţă în timp ce prin soluţie barbota un curent de azot. Când adăugarea a fost completă, amestecul a fost agitat timp de 1 oră. Volatilele s-au îndepărtat la presiune redusă. La materialul brut rezultat (0.4 g, 0,27 mmol) in THF (1 mL) s-a adăugat CH_3I (114 mg, 0,8 mmol) urmată de Cs_2CO_3 (175 mg, 0,54 mmol) şi s-a agitat la 50°C timp de 30 minute. După răcire, amestecul de reacţie a fost filtrat şi din filtratele rezultate a fost îndepărtat solventul la presiune redusă pentru a da amestecul de produse. LC/MS $[M+H]^+$: 773,55 şi 787,57

Etapa B: (*S*)-5-(6-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(*N*-(1,1-dimetilpirolidin-1-iu-3-il)sulfamoil)-2-sulfamoilfenil)tetrazol-2-idă şi (*S*)-5-(6-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(*N*-(1,1-dimetilpirolidin-1-iu-3-il)sulfamoil)-2-sulfamoilfenil)tetrazol-2-idă

Produsele obţinute în Etapa A (mai sus) au fost tratate cu TFA la 80°C şi produsul brut de reacţie a fost purificat prin HPLC cu fază reversată utilizând un gradient de acetonitril (conţinand 0,1% TFA) în apă (conţinând 0,1% TFA) pentru a da compuşii din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 533,4 şi 547,36

Exemplul 168

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((3*S*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-benzen-sulfonamidă

O suspensie din 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2,0 g, 2,283 mmoli), acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,808 g, 4,57 mmoli), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferocen] diclorpaladiu (II) (0,251 g, 0,343 mmol) şi carbonat de sodiu (0,726 g, 6,85 mmoli) în dioxan (30 mL) şi apă (6 ml) a fost degazată şi încălzită la 120°C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu saramură. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Produsul brut a fost cromatografiat pe silicagel (ISCO, 80 g coloană, 0-20% MeOH in DCM) pentru a da produsul dorit. LC/MS $(M+H)^+$: 881,53.

Etapa B: *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-((terţ-butoxicarbonil) amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat.

La o soluţie din produs de cuplare Suzuki 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil) etil)sulfonil)-benzensulfonamidă (1,4 g, 1,59 mmol) în DCM (20,00 mL) s-a adăugat *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (0,582 g, 4,77 mmoli) şi di-*terţ-butil* dicarbonat (1,04 g, 4,77 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. timp de 30 minute. Volatilele s-au îndepărtat sub vid şi reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (ISCO 80 g, 0-100% AcOEt in hexani) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $(M+H)^+$: 1181,87.

Etapa C: *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(*N*-((3*S*,4*R*)-1-(*terţ*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirolidin-3-il)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat

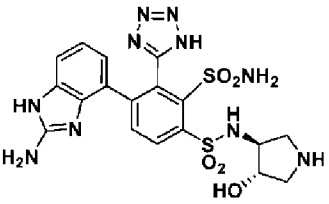
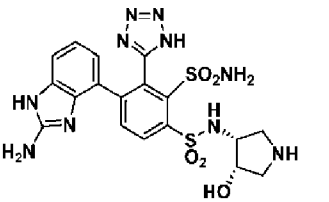
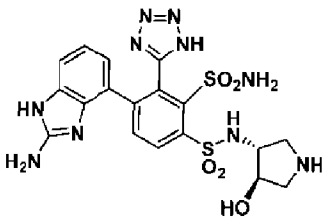
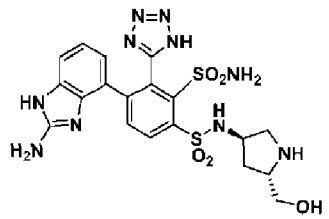
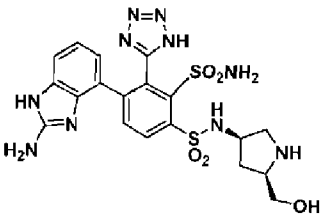
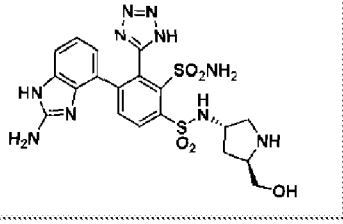
La o soluţie din intermediarul tri-Boc *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil) sulfonil)fenil)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat (0,2 g, 0,169 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1,0 M în THF, 0,372 ml, 0,372 mmol) la 0°C sub N_2. După agitare timp de 1 oră, amestecul de reacţie a fost diluat cu 20 mL de AcOEt, a fost spălat succesiv cu 5 mL de $KHSO_4$ saturat apos, 5 mL de saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Reziduul a fost dizolvat in 20 mL de DCM, s-a racit la 0°C, apoi la amestecul de reacţie s-a adăugat (3*S*,4*R*)-*terţ-butil* 3-amino-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat (0,034 g, 0,169 mmol), *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (0,021 g, 0,169 mmol) şi 1-clorpirolidin-2,5-dionă (0,045 g, 0,339 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore. După îndepărtarea volatilelor sub vid, reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (ISCO, 40g, 0-20% AcOEt in hexani) pentru a da produsul dorit. LC/MS $(M+H)^+$: 1281,50.

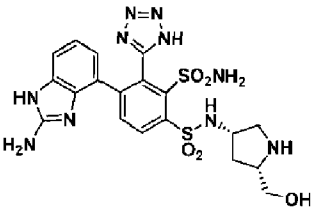
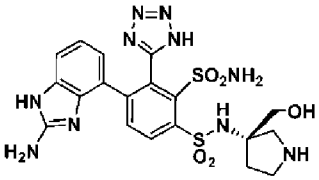
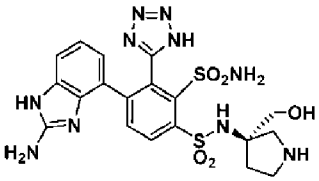
Etapa D: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((3*S*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(*N*-((3*S*,4*R*)-1-(*terţ*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirolidin-3-il)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat (400 mg, 3,70 mmoli) in DCM (200 µl) a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat în anisol (400 mg, 3,7 mmoli) şi TFA (1000 mg, 8,77 mmoli) la 0°C. După agitare la TC timp de 0,5 h, volatilele au fost îndepărtate sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 2 mL de TFA şi s-a agitat la 80°C timp de 1,0 oră. După îndepărtarea volatilelor, reziduul a fost dizolvat în 4 mL de DMSO şi s-a purificat prin HPLC cu fază reversată direct (3-60% acetonitril în apă) pentru a da produsul. LC/MS $(M+2H)^{2+}$: 261,28.

Următoarele Exemple 169-177 s-au preparat conform procedeului general descris mai sus pentru Exemplul 168 utilizând derivaţi de pirolidină care sunt disponibili comercial, sunt cunoscuţi sau sunt preparaţi aşa cum a fost descris aici. De notat că radicalii aminici sunt protejaţi obişnuit cu o grupare *terţ*-butoxicarbonil care este îndepărtată simultan în etapa finală de deprotejare a

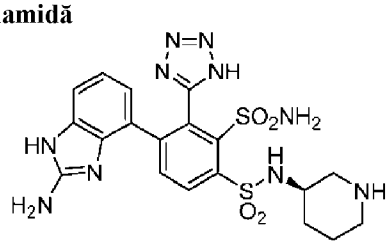
PMB cu TFA şi anisol. Alternativ, o amină protejată cu Boc poate fi deprotejată prin tratare cu TFA la temperatura camerei, urmat de deprotejarea grupării PMB cu încălzire aşa cum a fost descris aici.

Ex. Nr.	Structură	Denumire compus	Masă Calc. $[M+H]^+$	LC/MS $[M+2H]^{2+}$
169		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((3*S*,4*S*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	521,55	261,20
170		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1 ((3*R*,4*S*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	521,55	261,25
171		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	521,55	261,32
172		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	535,58	268,30
173		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((*3*R,5*R*)-*5*-(hidroximetil) pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	535,58	268,42
174		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1((3*S,*5*R*)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	535,58	268,23

Ex. Nr.	Structură	Denumire compus	Masă Calc. $[M+H]^+$	LC/MS $[M+2H]^{2+}$
175		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	535,58	268,42
176		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(3-(hidroximetil) pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	535,58	268,45
177		(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(3-(hidroximetil) pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	535,58	268,42

Exemplul 178

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(piperidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)piperidin-1-carboxilat

La o soluţie din 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (1,0 g, 1,142 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1,0 M în THF, 2,51 ml, 2,51 mmoli) la 0°C sub N_2. După agitare timp de 1 oră, amestecul de reacţie a fost diluat cu 20 mL de AcOEt, s-a spălat succesiv cu 5 mL de $KHSO_4$ apos saturat, 5 mL de saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Reziduul a fost dizolvat în 20 mL de DCM şi s-a racit la 0°C. La amestecul de reacţie s-a adăugat *(R)-terţ-butil* 3-aminopiperidin-1-carboxilat (0,343 g, 1,713 mmol) şi *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (0,209 g, 1,713 mmol), urmat de 1-clorpirolidin-2,5-dionă (0,305 g, 2,283 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore. După îndepărtare volatilelor sub vid, reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (ISCO, 40 g, 0-20% AcOEt in hexani) pentru a da produsul dorit. LC/MS $(M+H)^+$: 974,53.

Etapa B: (*R*)-terţ-butil 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)piperidin-1-carboxilat

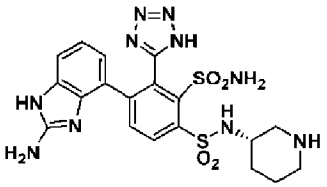
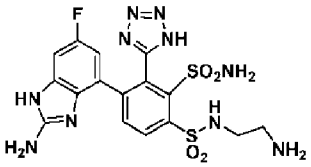
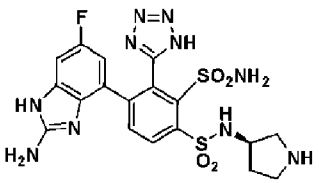
O suspensie din (*R*)-terţ-butil3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)piperidin-1-carboxilat (935 mg, 0,960 mmol), acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (340 mg, 1,920 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]diclor Pd(II) (0,157 g, 0,192 mmol) şi carbonat de sodiu (0,305 g, 2,88

mmoli) în dioxan (10,00 mL) şi apă (2 ml) a fost degazată şi s-a încălzit la 120°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost diluat cu AcOEt, apoi a fost spălat cu saramură. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Produsul brut a fost cromatografiat pe silicagel (ISCO, 40 g coloană, 0-20% MeOH in DCM) pentru a da produsul dorit. LC/MS $(M+H)^+$: 979,73.

Etapa C: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzor[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

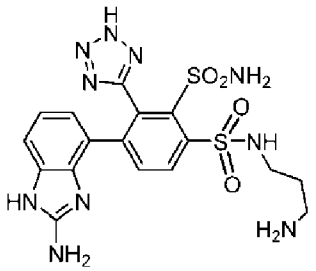
O soluţie din (*R*)-terţ-butil 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N* bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-piperidin-1-carboxilat (520 mg, 0,531 mmol) în DCM (200 µl) a fost concentrată în vid. Reziduul a fost dizolvat în anisol (400 mg, 3,7 mmoli) şi TFA (1000 mg, 8,77 mmoli) la 0°C. După agitare la temperatura camerei timp de 0,5 ore, Volatilele au fost îndepărtate sub vid. Reziduul a fost dizolvat în 2 mL de TFA şi s-a agitat la 80°C timp de 1,0 oră. După îndepărtare volatilelor, reziduul a fost dizolvat în 4 mL de DMSO şi s-a purificat prin HPLC cu fază reversată direct (3-60% acetonitril în apă) pentru a da produsul. LC/MS $(M+2H)^{2+}$: 260,20.

Următoarele Exemple 179-181 s-au preparat conform procedeului general descris mai sus pentru Exemplul 178 utilizand aminele care sunt disponibile comercial, sunt cunoscute sau sunt preparate aşa cum a fost descris aici. fiecare acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric sau acid (2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric s-a utilizat pentru reacţiile de cuplare Suzuki. De notat că radicalii aminici sunt protejaţi obişnuit cu o grupare *terţ*-butoxicarbonil care este îndepărtată concomitent cu etapa finală de deprotejare a PMB cu TFA şi anisol. . Alternativ, o amină protejată cu Boc poate fi deprotejată prin tratare cu TFA la temperatura camerei, urmat de deprotejarea grupării PMB cu încălzire aşa cum a fost descris aici.

Ex. Nr.	**Structură**	**Denumire**	**Masă Calc. $[M+H]^+$**	**LC/MS $[M+2H]^{2+}$**
179		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*^{1}-(piperidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	519,13	260,21
180		4-(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*^{1}-(2-aminoetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	497,09	249,37
181		(*R*)-4-(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo [*d*]imidazol-4-il)-*N*^{1}-(pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	523,54	262,47

Exemplul 182

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil*-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-fenilsulfonamido)propil)carbamat

La o soluţie din clorură de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil (1,50 g, 1,48 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat terţ-butil 3-aminopropilcarbamat (0,52 g, 2,96 mmoli) la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost agitată la 25°C timp de 30 minute şi apoi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-au filtrat şi s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cromatografică cu silicagel cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$ 948; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57-8,52 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 2H), 6,99-6,81 (m, 10H), 5,99 (brs, 1H), 5,45-5,09 (m, 1H), 4,95-4,52 (m, 2H), 4,29-4,12 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 9H), 2,95-2,91 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa B: *terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propilcarbamat.

O soluţie din *terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (0,30 g, 0,32 mmol), acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,14 g, 0,79 mmol), Na_2CO_3 (0,10 g, 0,95 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0,06 mmol) in 1.4-dioxan (3 mL) şi apă (0,5 mL) a fost agitată la 80°C timp de 3 ore sub argon. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 70 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 70 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-au filtrat şi s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluand cu metanol/DCM (1/10). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$ 953; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09-6,80 (m, 12H), 6,77-6,75 (m, 2H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,76 (brs, 1H), 5,70 (brs, 1H), 4,70-4,52 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,02-2,98 (m, 4H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa C: 4-(2-amino-1*H*-benzor[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibenzil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

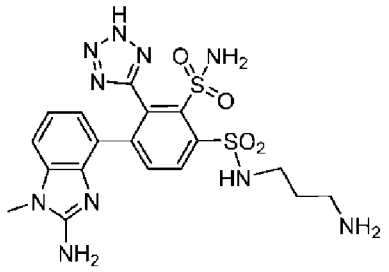
Un amestec din *terţ-butil*-(3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propil)carbamat (0,16 g, 0,17 mmol) in TFA (2 mL) a fost agitat la 25°C timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$ 733.

Etapa D: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Un amestec din 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibenzil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (0,10 g, 0,09 mmol) în TFA (2 mL) a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost concentrat la presiune redusă, reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC. Coloană, Xbridge C18, 19 x 150 mm; fază mobilă: acetonitril în apă (0,05% NH_4HCO_3), 5%-40% in 8 min; Detector, UV 254 nm. RT: 5,5 min. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$ 493; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).

Exemplul 183

4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*^{1}-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzor[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)propil)carbamat

O soluţie din *terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (100 mg, 0,106 mmol), acid (2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (60,5 mg, 0,317 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (24,38 mg, 0,021 mmol) şi Na_2CO_3 (22,36 mg, 0,211 mmol) in 1.4-dioxan (1 mL) şi apă (0,3 mL) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore sub argon. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da produs brut. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu metanol/DCM (10/90). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 967; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHZ):

Etapa B: 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

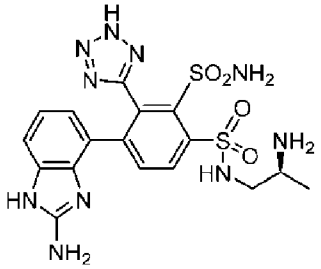
O soluţie din *terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)propil)carbamat (70 mg, 0,072 mmol) şi TFA (1 mL, 12,98 mmoli) în DCM (5 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei: LCMS [M + 1]$^+$: 967;

Etapa C: 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

O soluţie din 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (40 mg, 0,054 mmol) în TFA (5 mL, 64,9 mmoli) a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da produs brut. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge Prep C18 OBD 19 x 150mm 5µM 13nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 30% B în 8 min; 254/220 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 507; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,20 (m, 3H), 6,92 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 6,50 (t, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,43 (brs, 2H), 6,06 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,86 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H).

Exemplul 184

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*S*)-2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din trietilamină (12,18 g, 120 mmoli), (*S*)-2-aminopropanamidă clorhidrat (5,00 g, 40,1 mmoli) in DCM (150 ml) intr-un balon cu fund rotund de 250 mL s-a adăugat în picătură di-*terţ-butil* dicarbonat (13,14 g, 60,2 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu DCM (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x50 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1/20) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 189. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):7,20 (brs, 1H), 6,90 (brs, 1H), 6,70 (d, *J*= 6,4 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9 H), 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Etapa B: (*S*)-*terţ-butil* (1-aminopropan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamat (6,50 g, 34,5 mmoli) in THF (100 ml) intr-un balon cu fund rotund de 250 ml s-a adăugat în picătură, la temperatura camerei, boran (6 ml, 60,0 mmoli). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 70°C timp de 4 ore, acesta a fost răcit la temperatura camerei, a fost stins cu apă/gheaţă (100 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 40 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/10) pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei. LCMS [M + H]$^+$: 175. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d*6*): 4,97 (s, 1H), 3,46 (d, *J*= 6,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (s, 6H), LCMS [M + H]$^+$: 189, ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6):7,22 (brs, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,58 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H,, 3,88-3,81 (m, 1H), 2,48 (d, *J*= 3,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,16 (d, *J*= 5,7 Hz, 3H).

Etapa C: (*S*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamat.

La un amestec agitat din regioizomeri acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonic (Exemplul de referinţă 4; 0,45 g, 0,580 mmol) in THF (20 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL s-a adăugat la temperatura camerei 1-clorpirolidin-2,5-dionă (0,15 g, 1,160 mmol). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, la temperatura camerei s-a adăugat (*S*)-*terţ-butil* (1-aminopropan-2-il)carbamat (0,15 g, 0,870 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte şi apoi s-a diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/5) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 948. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.23-8.12 (m, 6H), 7.33-7.26 (m, 4H), 6.96-6.86 (m, 4H), 5.80 (s, 2H), 4.10-3. 70 (m, 4H), 3.79 (s, 9H), 3.70-3.68 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 3.0Hz, 3H).

Etapa D: (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din carbonat de sodiu (0,10 g, 0,947 mmol), (*S*)-*terţ-butil*1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-ilcarbamat (0,30 g, 0,316 mmol), acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (0,112 g, 0,632 mmol) în dioxan/apă((1:1) 4/1) (12 ml), într-un balon cu fund rotund de 50 cu trei gaturi, s-a adăugat la temperatura camerei [1,1'-bis(difenilfosfineo)ferocen]diclor paladiu(II) (46,20 mg, 0,063 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 2 ore sub azot. Solidele s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 953 ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD): δ 8,32-(d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 6H), 6,87-6,64 (m, 4H), 5,75-5,12 (m, 2H), 4,73-4,68 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 9 H), 3,73 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,85 (d, *J*= 6,9 Hz, 3H).

Etapa E: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*S*)-2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă .

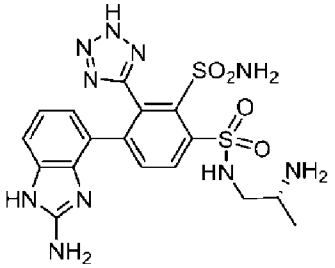
La un amestec agitat din (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-

sulfonamido)propan-2-il)carbamat (80,00 mg, 0,083 mmol) in DCM (1 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei acid 2,2,2- trifluoracetic (2 ml). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 1 oră şi apoi s-a concentrat sub vid pentru a da reziduul (brut) care a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană, Xbridge C18, 19 x 150mm; fază mobilă: Fază A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază B: MeCN timp 11 min, menţinut 80% până la 85% în 11 min); Detector, UV 220 şi 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu. LCMS [M + H]$^+$: 493. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): 8,38 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,41 (d, *J*= 7,8Hz, 1H), 3,44-3,28 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,6Hz, 3H).

Exemplul 185

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

[0568



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din trietilamină (16,25 g, 161 mmoli), (*S*)-2-aminopropanamidă clorhidrat in MeOH (150 ml), intr-un balon cu fund rotund de 250 mL, s-a adăugat în picătură di-*terţ-butil* dicarbonat (35,0 g, 161 mmoli). După ce amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, acesta a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu DCM (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/ eter de petrol (1/20) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 189. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 7,21 (brs, 1H), 6,89 (brs, 1H), 6,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 1,39 (s, 9 H), 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (1-aminopropan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din *(R)-terţ-butil* (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamat (15,00 g, 80 mmoli) in THF (150 ml), intr-un balon cu fund rotund de 500 mL, s-a adăugat în picătură la temperatura camerei boran (20 ml, 200 mmoli). După ce amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 4 ore, acesta a fost răcit la temperatura camerei, s-a stins cu hidroxid de sodiu (1N) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 40 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei. LCMS [M + H]$^+$: 175. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 3,88-3,79 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H).

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (500 mg, 0,645 mmol) in THF (20 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei 1-clorpirolidin-2,5-dionă (172 mg, 1,289 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacţie s-a adăugat la temperatura camerei (*R*)-terţ-butil 1-aminopropan-2-ilcarbamat (0,17 g, 1,289 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (1 x 60 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol(1/5) pentru a da

compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 948. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8,42-8,24 (m, 4H), 7,33-7,26 (m, 4H), 6,96-6,86 (m, 6H), 5,80 (s, 2H), 4,10-3, 70 (m, 4H), 3,79 (s, 9H), 3,70-3,68 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,16 (d, *J*= 3,0Hz, 3H).

Etapa D: (*R*)-*terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-2-il)carbamat

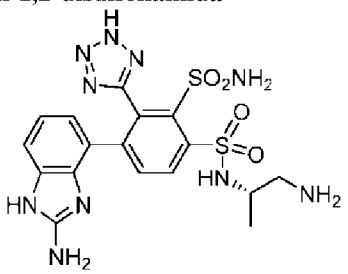
La un amestec agitat din carbonat de sodiu (0,10 g, 0,950 mmol) , (R)-terţ-butil (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamat (0,40 g, 0,422 mmol, acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (0,11 g, 0,633 mmol) în dioxan/apă (4/1) (4 ml), într-un balon cu fund rotund de 50 mL, cu trei gaturi, s-a adăugat la temperatura camerei tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (36,60 mg, 0,032 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 2 ore sub azot. Solidele s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu metanol/DCM (1/10) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 4H), 6,82-6,75 (m, 6H), 5,75-5,12 (m, 1H), 4,73-4,68 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 9 H), 3,73 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (s, 6H).

Etapa E: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

La un amestec agitat din (*R*)-*terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)propan-2-il) carbamat (0,16 g, 0.168 mmol) in DCM (3 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei acid 2,2,2- trifluoracetic (5 ml, 0,168 mmol). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, acesta a fost concentrat sub vid pentru a da reziduul. Apoi, la reziduu s-au adăugat 3 mL de CF_3COOH şi soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 80°C. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei şi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană Atlantis Prep T3 OBD 19 × 150 mm 5μM 10 nm; Fază mobilă A: apă cu 50 mmol NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 28% B în 10 min; 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid.: LCMS [M + H]$^+$: 493. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 8,18 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,10 (brs, 4H), 6,90 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,11-6,00 (m, 3H), 3,36-3,32 (m, 12H), 3,09-3,03 (m, 2H), 1,17(d, *J* = 5,4Hz, 3H).

Exemplul 186

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*^{1}-((*S*)-1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: benzil *terţ-butil* propan-1,2-diil(*S*)-dicarbamat

La un amestec agitat din trietilamină (1ă16 g, 11ă48 mmoli) şi terţ-butil (*S*)-(1-aminopropan-2-il)carbamat (1,00 g, 5i74 mmoli) in DCM (20 ml), intr-un balon cu fund rotund de 100 mL, s-a adăugat în picătură la temperatura camerei cloroformiat de benzil (2,94 g, 17,22 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 25 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluand cu acetat de etil/eter de petrol(1/10) pentru a da compusul din titlu sub forma unui

solid. LCMS [M + H]$^+$: 309. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7,29-7,21 (m, 5H), 5,03 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,35 (s, 8H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz 3 H).

Etapa B: (*S*)-benzil (2-aminopropil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat.

La un amestec agitat din benzil terţ-butil propan-1,2-diil(*S*)-dicarbamat (0,50 g, 1,621 mmol) in DCM (1 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei acid 2,2,2-trifluoracetic (2 ml, 1,621 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu. LCMS [M + H]$^+$: 209.

Etapa C: benzil (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat.

La un amestec agitat din 2 acid -(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,45 g, 0,580 mmol) in THF (20 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei 1-clorpirolidin-2,5-dionă (0,15 g, 1,160 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacţie s-a adăugat la temperatura camerei trietimină (2 ml), (*S*)-benzil (2-aminopropil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat (0,15 g, 0,870 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei 2 ore şi apoi a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/5) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 982; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,40-7,91 (m, 7H), 7,34-7,28 (m, 6H), 6,98-6,71 (m, 6H), 5,91 (s, 2H), 5,19-5,12 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 9 H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Etapa D: Benzil (*S*)-2-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propilcarbamat.

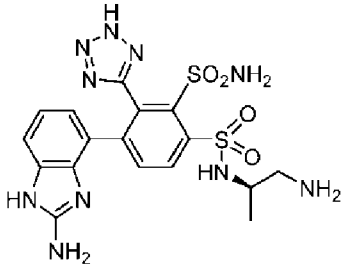
La un amestec agitat din carbonat de sodiu (23,75 mg, 0,224 mmol), benzil (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat (0,22 g, 0,224 mmol), acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (39,70 mg, 0,224 mmol) in dioxan/apă (4/1) (12 ml), într-un balon cu fund rotund de 50 mL, cu trei gaturi, s-a adăugat la temperatura camerei tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (0,259 g, 0,224 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 2 ore sub azot. Solidele s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluand cu metanol/DCM (1/20) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 987; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 6,94-6,90 (m, 5H), 6,82-6,75 (m, 6H), 5,75-5,12 (m, 2H), 5,56-5,41 (m, 2H), 5,21-4,40 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 9 H), 3,73 (s, 2H), 1,24 (d, *J*= 7,2 Hz, 3H).

Etapa E: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă.

La un amestec agitat din benzil (*S*)-2-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)propilcarbamat (0,14 g, 0,14 mmol) in MeOH (3 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei hidroxid de paladiu pe carbon (49,80 mg, 0,071 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei peste noapte sub hidrogen (2 atm). Solidul a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da un reziduu. La reziduu s-a adăugat acid 2,2,2-trifluoracetic (2 ml, 0,094 mmol) şi amestecul rezultat a fost agitat la 80°C. După ce a fost agitat timp de 1 oră, amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge Shield RP18 OBD, 5 µM, 19 x 150mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3 Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 15% B în 15 min; 254/220 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 493. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): 8,41 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,9Hz, 3H).

Exemplul 187

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((*R*)-1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-benzil *terţ-butil* propan-1,2-diildicarbamat

La un amestec agitat din trietilamină (5,23 g, 51,7 mmoli), (*R*)-*terţ-butil* 1-aminopropan-2-ilcarbamat (4,00 g, 22,00 mmoli) in DCM (20 ml), intr-un balon cu fund rotund de 100 mL, s-a adăugat în picătură la temperatura camerei cloroformiat de benzil (5,87 g, 34,4 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore şi apoi a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 25 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/10) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 309. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 7,41-715 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,35 (s, 8H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz 3 H).

Etapa B: (*R*)-benzil (2-aminopropil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat

La un amestec agitat din (*R*)-benzil *terţ-butil* propan-1,2-diildicarbamat (1,2 g, 3,8 mmoli) in DCM (1 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei acid 2,2,2-trifluoracetic (2 ml). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră şi apoi a fost concentrat sub vid to compusul din titlu sub forma unui ulei. LCMS [M + H]$^+$: 209.

Etapa C: benzil (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat

La un amestec agitat din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,45 g, 0,580 mmol) in THF (20 ml), intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei 1-clorpirolidin-2,5-dionă (0,15 g, 1,160 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacţie s-au adăugat trietilamină (2 mL), (*R*)-benzil (2-aminopropil)carbamat 2,2,2-trifluoracetat (0,15 g, 0,870 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, s-a diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/5) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 982; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,76-6,74 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 5,21-5,12 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,76 (s, 9 H), 0,95 (d, *J*= 6,6 Hz, 3H).

Etapa D: benzil (*R*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat

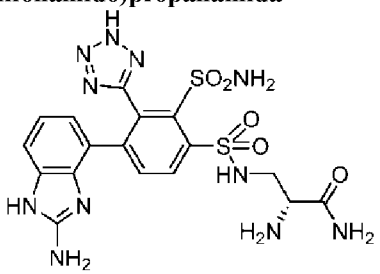
La un amestec agitat din carbonat de sodiu (23,75 mg, 0,224 mmol), benzil (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat (0,22 g, 0,224 mmol), acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (39,70 mg, 0,224 mmol) în 12 ml de dioxan/apă (4/1), într-un balon cu fund rotund de 50 mL, cu trei gaturi, s-a adăugat la temperatura camerei tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (0,25 g, 0,224 mmol). După ce amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 2 ore sub azot, solidele s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu metanol/DCM (1/20) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 987.

Etapa E: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La un amestec agitat din benzil (*R*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propil)carbamat (0,16 g, 0,162 mmol) in 20 ml de MeOH, intr-un balon cu fund rotund de 50 mL, s-a adăugat la temperatura camerei HCl conc. (10 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C peste noapte şi apoi s-a concentrat sub vid pentru a da reziduul. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană, Coloană: Coloană XBridge Shield RP18 OBD, 5 µM, 19 x 150 mm; Fază mobilă A:apă cu 10 mmoli de NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 15% B în 15 min; 254/220 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS $[M + H]^+$: 493. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): 8,42 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,50-6,42 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 9,0Hz, 3H).

Exemplul 188

(2*R*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propanamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-*butil* (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il (carbamat.

O soluţie din acid (*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino) propanoic (preparat intr-un mod analog cu cel descris în Exemplul 189, Etapa A pornind de la clorură de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil şi acid (*R*)-3-amino-2-((*terţ*-butoxi-carbonil)amino)propanoic; 300 mg, 0,307 mmol), clorură deamoniu (65,6 mg, 1,227 mmol), HATU (175 mg, 0,460 mmol) şi DIEA (0,107 ml, 0,614 mmol) în DMF (10 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (30 mL), s-a diluat cu apă (70 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 10 mL) şi saramură (3 x 10 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 977.

Etapa B: (*R*)-*terţ*-*butil* (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamat

O soluţie din (*R*)-*terţ*-*butil* (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il) carbamat (300 mg, brut), acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (36,2 mg, 0,205 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (237 mg, 0,205 mmol) şi Na_2CO_3 (21,7 mg, 0,21 mmol) in 1.4-dioxan (3 ml) şi apă (0.6 ml) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da produs brut. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu metanol/DCM (10/90). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 982.

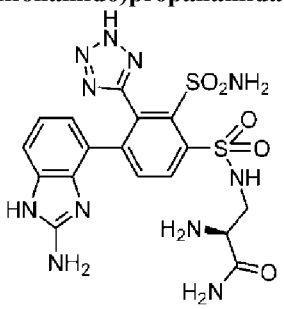
Etapa C: (*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenilsulfonamido)-propanamidă.

O soluţie din (*R*)-*terţ*-*butil* (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamat (200 mg, brut) şi TFA (2 ml, 26,0 mmoli) în DMC (10 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub

vid pentru a da 150 mg de (*R*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxi-benzil)sulfamoil)fenilsulfonamido) propanamidă brută sub forma unui ulei: LCMS [M + 1]$^+$: 762. Acest ulei s-a adăugat peste 20 ml de TFA şi soluţia rezultată a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X-Bridge BEH130 Prep C18 OBD 19 × 150mm 5μM 13 nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli de NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 25% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid LCMS [M + 1]$^+$: 522. ^{1}H RMN (DMSO-d_6/D_2O, 400 MHZ): 8,22 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59-6,55 (m, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H).

Exemplul 189

(2*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propanamidă



Etapa A: Acid (*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino) propanoic

O soluţie din clorură de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1-sulfonil (1,5 g, 1,85 mmol), acid (*S*)-3-amino-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic (1,14 g, 5,56 mmoli) şi TEA (0,77 ml, 5,56 mmoli) în THF (15 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (40 mL), s-a diluat cu apă (30 mL) şi s-a extras cu DCM (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (2 x 30 mL) şi saramură (2 x 30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel şi s-a eluat cu metanol/DCM (1/10). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 978; R (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,27-8,16 (m, 2H), 6,94-6,65 (m, 12H), 5,85-5,65 (m, 2H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,5-3,5 (m, 15H), 1,44 (s, 9H).

Etapa B: (*S*)-*terţ*-*butil* (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il) carbamat

O soluţie din acid (*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino) propanoic (300 mg, 0,31 mmol), clorură de amoniu (65,6 mg, 1,23 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) şi DIEA (0,11 ml, 0,61 mmol) în DMF (10 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (30 mL), s-a diluat cu apă (70 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (2 x 30 mL) şi saramură (2 x 30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 977; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,32-8,15 (m, 2H), 7,00-6,74 (m, 12H), 5,85-5,75 (m, 2H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,5-3,5 (m, 15H), 1,48 (s, 9H).

Etapa C: (*S*)-*terţ*-*butil* (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamat

O soluţie din (*S*)-terţ-butil (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il) carbamat (200 mg, 0,21 mmol), acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (36,2 mg, 0,205 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (237 mg, 0,205 mmol) şi Na_2CO_3 (21,70 mg, 0,205 mmol) in 1.4-dioxan (3 ml) şi apă (0.6 ml) a fost agitată

la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu metanol/DCM (10/90). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 982

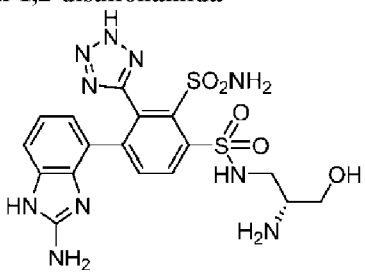
Etapa D: (*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propanamidă

O soluţie din (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamat (160 mg, 0,163 mmol) şi TFA (2 ml, 26,0 mmoli) în DCM (10 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei. LCMS [M + H]$^+$: 762.

Soluţia de (*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)fenilsulfonamido) propanamidă (120 mg, 0,158 mmol) in TFA (20 ml, 260 mmoli) a fost agitată la 80°C timp de 1 h. Amestecul de reacţie a fost concentrat sub vid pentru a da produs brut. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge BEH130 Prep C18 OBD 19 x 150 mm 5 µM 13nm; Fază mobilă A:apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 25% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LCMS [M + H]$^+$: 977; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (brs, 1H), 6,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H).

Exemplul 190

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-2-amino-3-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat

La o soluţie agitată din acid (*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino) propanoic (800 mg, 0,82 mmol) şi cloroformiat de izobutil (223 mg, 1,64 mmol) in 6,0 ml de THF la 0°C s-a adăugat în picătură TEA (248 mg, în 0,2 ml THF). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei şi apoi s-a adăugat $NaBH_4$ (93 mg, 2,45 mmoli) la 0°C. După ce amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei, acesta a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluând cu DCM/MeOH (20/1). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unei spume: LCMS [M + 1]$^+$: 964.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat

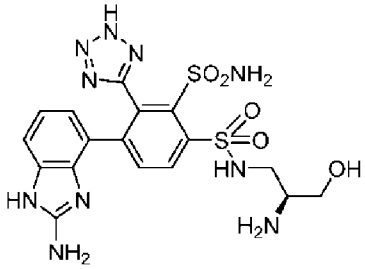
La un amestec agitat din *(R)-terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (210 mg, brut) şi acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (83 mg, 0,47 mmol) şi Na_2CO_3 (74,2 mg, 0,70 mmol) in1.4-dioxan (3,0 ml)/apă (0,6 ml) s-a adăugat la temperatura camerei sub Ar $Pd(Ph_3P)_4$ (27,0 mg, 0,023 mmol). După ce amestecul rezultat a fost degazat de două ori, acesta a fost încălzit timp de 12 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei, s-a filtrat şi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-TLC (DCM / MeOH = 20/1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 969.

Etapa C: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-N2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

La o soluţie agitată din *(R)-terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1H-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (150 mg, brut) in 1,0 ml de DCM la 0°C s-a adăugat în picătură TFA (1.0 ml). Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei şi apoi s-a concentrat la presiune redusă pentru a da 110 mg de (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-*N*2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă brută sub forma unei spume: LCMS [M + 1]$^+$: 749. La această spumă s-au adăugat la temperatura camerei 2,0 ml TFA. Soluţia rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 80°C şi apoi s-a concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană, Xbridge C18, 19 x 150 mm; fază mobilă: apă (0,05% NH_4HCO_3) şi acetonitril (menţinut 30% acetonitril timp de 8 min, menţinut 100% timp de 2 min, scăzut la 30% în 2 min); Detector, UV 220 şi 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 509. ^{1}H RMN (MDOD, 400 MHZ): 7,62 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 6,21 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 6,00-5,90 (m, 1H), 5,62 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H).

Exemplul 191

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((*S*)-2-amino-3-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie agitată din acid (*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic (5,0 g, 14,9 mmoli) şi cloroformiat de izobutil (2,42 g, 17,7 mmoli) in THF (50,0 ml) la 0°C s-a adăugat în picătură TEA (4,1 ml). Soluţia rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei şi apoi s-a racit la 0°C şi s-a adăugat $NaBH_4$ (1,12 g, 29,6 mmoli). După ce amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei, acesta a fost stins cu gheaţă/apă (100 ml), s-a diluat cu apă (50 ml) şi s-a extras cu EA (3 x 80 ml). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 50 ml), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu DCM/MeOH (15 /1). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unei spume: LCMS [M + 1]$^+$: 325. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 7,67 (m, 5H), 5,53-5,33 (m, 2H), 4,07 (brs, 1H), 4,04-3,78 (m, 5H), 3,79-3,53 (m, 1H), 1,76 (brs, 9H), 1,38-1,16 (m, 1H).

Etapa B: (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din $Pd(OH)_2$/C (0,46 g) in 20 ml MeOH s-a adăugat (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-hidroxipropan-1,2-diil)dicarbamat (2,1g, 6,47 mmoli) la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost degazat cu azot de 3 ori şi s-a agitat sub hidrogen (1,5 atm) timp de 12 ore la temperatura ambiantă. Amestecul a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu metanol (3 x 20 ml). Straturile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu DCM/metanol (4/3). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unei spume: LCMS [M + 1]$^+$: 191. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 5,76-5,23 (m, 3H), 4,02-3,79 (m, 2H), 3,80 -3,63 (m, 1H), 3,39-3,17 (m, 1H), 1,44 (brs, 9H).

Etapa C: (*S*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat

1-Clorpirolidin-2,5-dionă (207 mg, 1,55 mmol) s-a adăugat într-o şarjă la o soluţie agitată din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (600 mg, 0,77 mmol) în THF (5,0 ml) la 0°C. După ce soluţia rezultată a fost

agitată timp de 2 ore, la temperatura camerei s-a adăugat (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (294 mg, 1,55 mmol) şi urmat de adăugarea de trietilamină (235 mg, 2.32 mmoli) în picătură la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei şi apoi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu metanol/DCM (1 / 50). Fracţiile organice combinate s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unei spume: LCMS [M + 1]$^+$: 963.

Etapa D: (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat

La un amestec agitat din (*S*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (610 mg, 0,633 mmol) şi acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (224 mg, 1,27 mmol) şi Na_2CO_3 (201 mg, 1,90 mmol) in 1.4-dioxan (5,0 ml)/apă (1,0 ml), la temperatura camerei sub Ar, s-a adăugat $Pd(PPh_3)_4$ (73,1 mg, 0,06 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit timp de 12 ore la 80°C şi apoi s-a răcit la temperatura camerei, s-a filtrat şi s-a concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin Prep-TLC(DCM / MeOH = 20/1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 969.

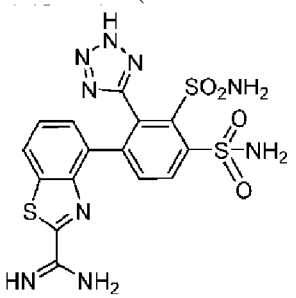
Etapa E: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(2-amino-3-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-disulfonamidă.

La o soluţie agitată din (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (300 mg, brut) in DCM (2,0 ml) la 0°C s-a adăugat în picătură TFA (2,0 ml). Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei şi apoi s-a concentrat pentru a da (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*^{1}-(2-amino-3-hidroxipropil)-*N*^{2}-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă brută sub forma unei spume: LCMS [M + 1]$^+$: 749.

La această spumă s-a adăugat TFA (2,0 ml) şi amestecul rezultat a fost încălzit timp de 2 ore la 80°C. După ce amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei, acesta a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană, Xbridge C18, 19 x 150 mm; fază mobilă: apă (0,05% NH_4HCO_3) şi acetonitril (menţinut 34% acetonitril timp de 8 min, menţinut 100% timp de 2 min, scăzut la 34% în 2 min); Detector, UV 220 şi 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 509. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHZ): δ 8,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 6,79 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,49 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 3H).

Exemplul 192

4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazole-2-carboximidamidă



Etapa A: 5-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 50-mL purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de argon a fost plasată o soluţie din 5-iod-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (1g, 1,01 mmol), Pd(dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$ (0,16 g, 0,20 mmol) şi acid (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)boric (0.393 g, 2,024 mmoli) in dioxan (10 mL). Acesta a fost urmat de adăugarea de carbonat de sodiu (0,32 g, 3,04 mmoli) în apă (1,5 mL) la temperatura ambiantă. După ce amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub argon, acesta a fost răcit la 20°C şi apoi a fost stins cu apă (50 mL), s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au

filtrat. Filtratul a fost evaporat la presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu EA/DCM (2/3) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 813,0 ; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,53-7,51 (m, 3H), 6,93 (d, *J*= 8,4 Hz, 5H), 6,83 (d, *J*= 8,8 Hz, 5H), 6,76 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 6,64 (br, 1H), 6,48 (br, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 3,69 (s, 3H).

Etapa B: 5-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Intr-un balon cu fund de 25-mL rotund purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de argon a fost plasată o soluţie din terţ-butil nitrit (81 mg, 0,79 mmol) şi bromură de cupru (II) (0,13 g, 0,59 mmol) în acetonitril (2 ml). Acesta a fost urmat de adăugarea 5-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidei (0,40 g, 0,49 mmol) in acetonitril (5 mL) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 16 ore sub argon şi apoi reacţia a fost stinsă cu apă (30 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 70 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost evaporat la presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu EA/PE (2/3) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 878; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 7H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 5H), 6,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 5,47-05,45 (m, 2H), 4,31-4,05 (m, 4H), 3,77 (s, 6H), 3,75 (s, 3H).

Etapa C: 5-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxi benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 25-mL purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de argon a fost plasată o soluţie din 5-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (0,40 g, 0,39 mmol) şi cianură de cupru(I) (0,10 g, 1,16 mmol) in DMSO (4 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 6 ore sub argon. Reacţia a fost stinsă cu apă (30 mL), s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 70 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost evaporat la presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu EA/PE (2/3) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 823,0 ; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,15-6,95 (m, 8H), 6,82-6,68 (m, 5H), 6,57-6,55 (m, 1H), 5,99-5,94 (m, 2H), 5,41 (brs, 2H), 4,31-4,05 (m, 4H), 3,77 (s, 6H), 3,74 (s, 3H).

Etapa D: 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)benzo[*d*]tiazole-2-carboximidamidă

Intr-un 25-mL balon cu fund rotund purjat şi menţinut cu o atmosferă inertă de argon a fost plasată o soluţie din 5-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibenzil)-6-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (0,15 g, 0,18 mmol) în MeOH (3 mL) şi THF (0,5 mL). Acesta a fost urmat de adăugarea de metanolat de sodiu (0,02 mL, 0,02 mmol) la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost agitat la 20°C timp de 0,5 oră sub argon şi apoi a fost urmat de adăugare de NH_4Cl (0,98 g, 1,82 mmol) la temperatura ambiantă. Amestecul rezultat a fost agitat la 40°C timp de 16 ore sub argon. Reacţia a fost stinsă cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost evaporat la presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin Prep-TLC eluand cu EA/PE (5/1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 840; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,05-6,88 (m, 9H), 6,79-6,76 (m, 5H), 6,70-6,67 (m, 2H), 6,52 (brs, 1H), 5,39 (brs, 2H), 4,85-4,61 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H).

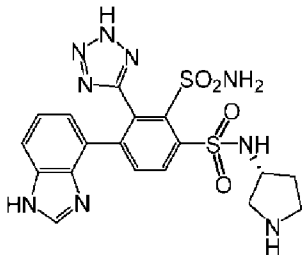
Etapa E: 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazole-2-carboximidamidă

Intr-un balon cu fund rotund de 25 mL a fost plasată o soluţie din 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil) benzo[d]tiazole-2-carboximidamidă (0,80 g, 0,10 mmol) în TFA (3 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Solventul a fost evaporat şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge BEH130 Prep C18 OBD Coloană 19 × 150 mm 5 µM 13 nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli de NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 15% B în 8 min; TC: 5,0 Min; 254/220 nm. Fracţiile colectate au

fost combinate şi s-au concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 480,0; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (br, 3H), 8,32 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (br, 2H), 7,48 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,35 (br, 2H), 7,07 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H).

Exemplul 193

4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ*-butil (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat

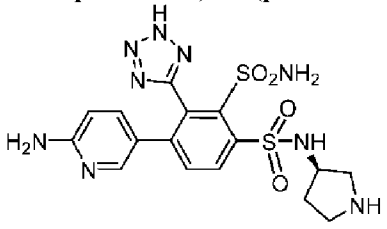
La o soluţie din *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (300 mg, 0,349 mmol) in dioxan (6 ml) şi apă (2 ml) s-a adăugat Na_2CO_3 (148 mg, 1,396 mmol), acid (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (141 mg, 0,872 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2$ (51,0 mg, 0,070 mmol) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C şi s-a agitat peste noapte. După ce amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, acesta a fost diluat cu apă (15 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 15 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru, s-au filtrat şi s-au concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu 20 g silicagel eluat cu AcOEt/eter de petrol (1/2) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 950.

Etapa B: (*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-] *N*^{1}-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din terţ-butil (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat in DCM (5 ml) s-a adăugat TFA (1 ml) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră apoi s-a concentrat sub vid pentru a da un ulei. La ulei s-a adăugat TFA (5 ml) cu agitare la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzită la 80°C şi s-a agitat timp de 1 oră. Soluţia a fost concentrată sub vid şi reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli de NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid : LCMS [M + H]$^+$: 490; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9,76 (s, 1H), 8,58-5,55 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,41-3,14 (m, 4H), 2,21-1,94 (m, 2H).

Exemplul 194

(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*^{1}-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-butil 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat.

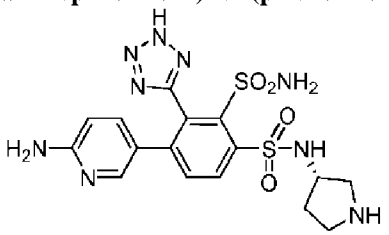
La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (250 mg, 0,260 mmol) in dioxan (2,7 ml)/apă (0,3 ml) s-au adăugat la temperatura ambiantă 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (143 mg, 0,651 mmol), Na_2CO_3 (83 mg, 0,781 mmol) şi $PdCl_2$(dppf) (57,2 mg, 0,078 mmol). Balonul a fost degazat de trei ori cu azot. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 130°C timp de 0,5 oră sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (20 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 15 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 15 mL) şi saramură (3 x 15 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel cu CH_2Cl_2 / MeOH (1:10) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid LCMS $[M + H]^+$: 926;

Etapa B: (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (140 mg, 0,151 mmol) in DCM (3 ml) s-a adăugat TFA (1,00 ml) cu agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost încălzită la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost filtrată şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (4 mL) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat la presiune redusă. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Select CSH Prep C18 OBD, 5µM, 19□150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 35% B în 8 min; 254/220 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M - H]^+$: 464. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,64 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H),3,45-3,40 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H).

Exemplul 195

(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-*terţ*-butil 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat.

La o soluţie din (*S*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (Exemplul de referinţă 72, 2 g, 2,084 mmoli) în dioxan (9 ml)/apă (3 ml) s-a adăugat la temperatura ambiantă 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,917 g, 4,17 mmoli), Na_2CO_3 (0,663 g, 6,25 mmoli) şi $PdCl_2$(dppf) (0,305 g, 0,417 mmol). Balonul a fost evacuat şi a fost umplut din nou cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cromatografică cu silicagel cu CH_2Cl_2 / MeOH (1:10) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 926

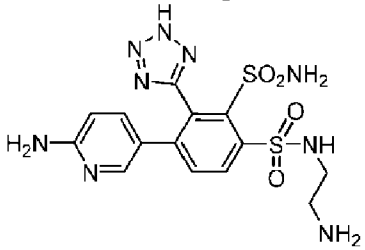
Etapa B: (S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

La o soluţie din (S)-*terţ-butil* 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (150 mg, 0,162 mmol) in DCM (3 ml) s-a adăugat TFA (1,00 ml) cu agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost încălzită la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră. Soluţia de

reacţie a fost filtrată şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (4 ml) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat la presiune redusă. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge BEH130 Prep C18 OBD 19? 150 mm 5 µM 13nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 20% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M - H]$^+$: 464. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 5,99-5,96 (brs, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H).

Exemplul 196

N^1-(2-aminoetil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ*-butil 2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etilcarbamat.

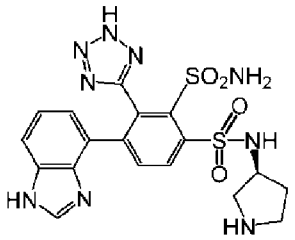
La o soluţie din (*S*)-*terţ*-*butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (250 mg, 0,260 mmol) in dioxan (2.7ml)/apă (0,300 ml) s-a adăugat la temperatura ambiantă 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (115 mg, 0,521 mmol), Na_2CO_3 (83 mg, 0,781 mmol) şi $PdCl_2$(dppf) (38,1 mg, 0,052 mmol). Balonul a fost evacuat şi reumplut cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 80°C timp de 3 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 15 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 15 mL) şi saramură (3 x 15 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cromatografică cu silicagel cu MeOH / CH_2Cl_2 (1:10) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 900.

Etapa B: N^1-(2-aminoetil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-12-disulfonamidă

La o soluţie din *terţ*-*butil* (2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil) carbamat (150 mg, 0,167 mmol) in DCM (3 ml) s-a adăugat TFA (1,00 ml) cu agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost încălzită la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost filtrată şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (4 ml) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat la presiune redusă. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 20% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 440. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 5,99 (brs, 1H), 3,20-3,17 (m, 2H), 3,94-3,93 (m, 2H).

Exemplul 197

4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((S)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: Acid 1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric.

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (5,16 g, 20,30 mmoli), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,485 g, 2,030 mmoli) şi acetat de potasiu (2,99 g, 30,5 mmoli) s-au adăugat la un amestec agitat din 4-brom-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2 g, 10,15 mmoli) în dioxan (10 ml) şi amestecul a fost degazat de 3 ori cu N_2. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul rezultat a fost răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu acetat de etil (50 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de cromatografie pe silicagel, eluand cu MeOH/AcOH pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei: LCMS [M + H]$^+$: 163; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,26 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H).

Etapa B: (*S*)-*terţ-butil* 3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat.

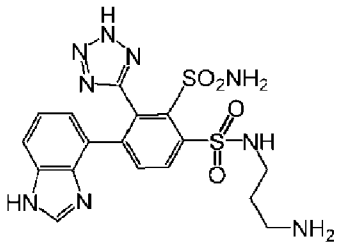
(*S*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (300 mg,0,313 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (45,7 mg, 0,063 mmol) şi Na_2CO_3 (99 mg, 0,938 mmol) s-au adăugat la un amestec agitat din acid (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (152 mg, 0,938 mmol) în dioxan (10 ml) şi apă (2.5 ml). Amestecul de reacţie a fost degazat de 3 ori cu N_2 şi s-a agitat la 80°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit, s-a diluat cu acetat de etil (30 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru, s-a filtrat şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA/PE (30-90%) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 950.

Etapa C: (*S*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

(*S*)-*terţ-butil* 3-(4-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (220 mg, 0,232 mmol) s-a adăugat la DCM (3 ml) şi TFA (1 ml) la 0°C şi soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost evaporată la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (4 ml) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost evaporată la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + H]$^+$: 490; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,71 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H).

Exemplul 198

N^1-(3-aminopropil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-

metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzen-sulfonamidă.

3-Iod-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (1 g, 1,142 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0,167 g, 0,228 mmol) şi Na_2CO_3 (0,363 g, 3,43 mmoli) s-au adăugat la un amestec agitat din acid (1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (0,555 g, 3,43 mmoli) în dioxan (10 ml) şi apă (2,5 ml). Amestecul a fost evacuat cu şi s-a reumplut de 3 ori cu N_2 şi s-a agitat la 80°C timp de 6 ore. Amestecul a fost răcit, s-a diluat cu acetat de etil (30 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-a uscat (Na_2SO_4), s-a filtrat şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel eluand cu EA/PE (30-90%) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid.: LCMS $[M + H]^+$: 866.

Etapa B: Acid 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic.

La un amestec agitat din 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-benzensulfonamidă (650 mg, 0,750 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat la 0°C TBAF (1M în THF) (3,00 ml, 3,00 mmoli). După ce amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 1 oră, acesta a fost diluat cu acetat de etil (30 mL), s-a spălat cu $KHSO_4$ saturat apos (5 x 30 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru, apoi s-a filtrat. Filtratul a fost evaporat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat pentru Etapa următoare direct fără altă purificare: LCMS $[M + H]^+$: 766.

Etapa C: *terţ-butil* (3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propil)carbamat.

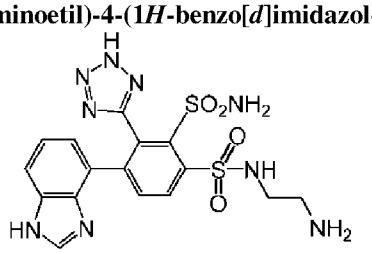
Terţ-butil (3-aminopropil)carbamat (150 mg, 0,862 mmol) şi Et_3N (0,160 ml, 1,149 mmol) s-au adăugat la un amestec agitat din acid 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-sulfonic (220 mg, 0,287 mmol) in THF (20 ml) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 5 minute şi apoi s-a adăugat NCS (77 mg, 0,575 mmol). După ce amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 16 ore, acesta a fost diluat cu acetat de etil (40 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost evaporat la presiune redusă şi reziduul a fost purificat prin cromatografie silicagel eluand cu EA/PE (0-80%) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 938.

Etapa D: N^1-(3-aminopropil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

Terţ-butil 3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilcarbamat (220 mg, 0,235 mmol) s-a adăugat la DCM (3 ml) şi TFA (1 ml) la 0°C şi soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost evaporată la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (4 ml) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost evaporată la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 478; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,75 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H).

Exemplul 199

***N*^{1}-(2-aminoetil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: *terţ-butil* (2-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)-

sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat.

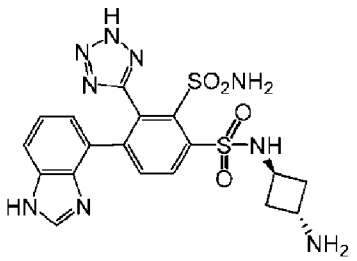
La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (300 mg, 0,321 mmol) in dioxan (6 ml) şi apă (2 ml) s-a adăugat Na_2CO_3, acid (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric şi $Pd(dppf)Cl_2$ cu agitare la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C şi s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, s-a diluat cu apă (10 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 20 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu 20 g silicagel eluând cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 924.

Etapa B: *N*^{1}-(2-aminoetil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-disulfonamidă.

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(4-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil) carbamat in DCM (2 ml) s-a adăugat TFA (0,5 ml) cu agitare la temperatura camerei. După ce soluţia rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră, aceasta a fost concentrată sub vid pentru a da un ulei. La ulei s-a adăugat TFA (2 ml) cu agitare la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzită la 80°C şi a fost agitată timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da un reziduu. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge BEH130 Prep C18 OBD 19 × 150 mm 5 µM 13nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 25% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 464; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,43 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 1H).

Exemplul 200

***N*^{1}-((1*r*,3*r*)-3-aminociclobutil)-4-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: *terţ-butil* ((1*r*,3*r*)-3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) ciclobutil)carbamat.

Terţ-butil ((1*R*,3*R*)-3-aminociclobutil)carbamat (107 mg, 0,575 mmol) şi Et_3N (0,160 ml, 1,149 mmol) s-au adăugat la un amestec agitat, răcit 0°C, din acid 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,19 mmol) în THF (10 ml) şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 5 minute. La amestecul de reacţie rezultat s-a adăugat NCS (77 mg, 0,575 mmol) şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit, s-a diluat cu acetat de etil (30 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană preîncărcată cu10 g Isolute Flash Si; eluând cu EA/PE (0-80%) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid.: LCMS $[M + H]^+$: 950.

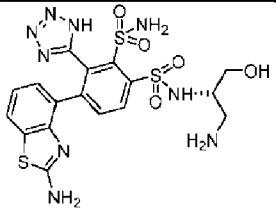
Etapa B: *N*^{1}-((1*r*,3*r*)-3-aminociclobutil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă.

Terţ-butil ((1*R*,3*R*)-3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)ciclobutil)carbamat (230 mg, 0,242 mmol) s-a adăugat la DCM (3 ml) şi TFA (1 ml) la 0°C şi soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluţia de reacţie a fost evaporată la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat TFA (4 ml) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Soluţia de reacţie

a fost evaporată la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge BEH130 Prep C18 OBD 19 × 150 mm 5µM 13nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 23% B în 8 min; 254 nm. Fracţiile colectate s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 490; ^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ 9,43 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 4H).

Exemplul 201

(*S*)-N^1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ*-Butil (*S*)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din acid (*S*)-2-amino-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic (888 mg, 4,35 mmoli) în THF (1,67E+04 µl), s-a adăugat o soluţie din BH_3 THF (13 mL, 13,04 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 oră şi apoi s-a racit la temperatura camerei Reacţia a fost stinsă prin adăugarea în picătură a MeOH şi amestecul a fost agitat cu Celită şi apoi s-a filtrat. Filtratele s-au concentrat la sec. Reziduul a fost redizolvat in MeOH, a fost trecut printr-un cartuş cu schimbător de ioni Agilent SCX. Cartuşul a fost spălat cu soluţie amoniac MeOH. Eluanţii s-au concentrat pentru a da un ulei care a fost liofilizat din CH_3CN/apă pentru a da terţ-butil (S)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamat.

Etapa B: *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi terţ-butil (S)-(2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

Acidul 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acidul 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (4,25 g, 5,48 mmoli) s-au dizolvat în THF (54,8 mli) şi s-au răcit la 0°C. s-a adăugat NCS (1,464 g, 10,96 mmoli) solid. Amestecul a fost menţinut la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost utilizat direct pentru Etapa următoare. La 18 mL din amestecul de reacţie de mai sus s-a adăugat (S)-terţ-butil (2-amino-3-hidroxipropil)carbamat (381 mg, 2,002 mmoli) şi DIEA (699 µl, 4,00 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei. sub N_2 timp de 12 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat şi s-a redizolvat în MeOH şi s-a purificat prin cromatografie pe coloană (0-70% AcOEt/Hexan) pentru a da compuşii din titlu. LC-MS $[M+H]^+$: 964,5.

Etapa C: *terţ-butil* (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi terţ-butil (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

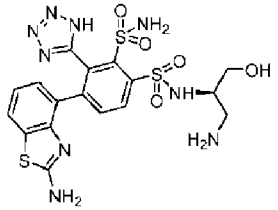
Acid (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)boric (127 mg, 0,656 mmol), terţ-butil ((S)-2-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il) fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi terţ-butil (S)-(2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (527 mg, 0,547 mmol), carbonat de sodiu (116 mg, 1,094 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (40,0 mg, 0,055 mmol) s-au plasat intr-o fiolă de reacţie. S-au adăugat dioxan (4101 µl) şi apă (1367 µl). Amestecul de reacţie a fost degazat şi încălzit la 80°C timp de 12 ore. Amestecul de reacţie a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (0-15% meOH/AcOEt) pentru a da compuşii din titlu. LC-MS $[M+H]^+$: 986,7.

Etapa D: (S)-N1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

(S)-N1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă a fost preparat într-un mod similar sintezei 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((*R*)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidei (Exemplul 161, Etapa C) din terţ-butil (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi terţ-butil (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat. LC-MS $[M+H]^+$: 526,4.

Exemplul 202

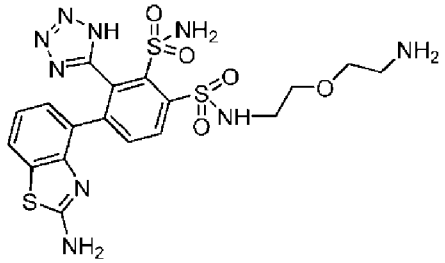
(*R*)-N^1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



(*R*)-N^1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamida a fost preparată într-un mod analog cu (*S*)-N^1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamida (Exemplul 201) utilizand acid (*R*)-2-amino-3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic. LC-MS $[M+H]^+$: 526.
,4.

Exemplul 203

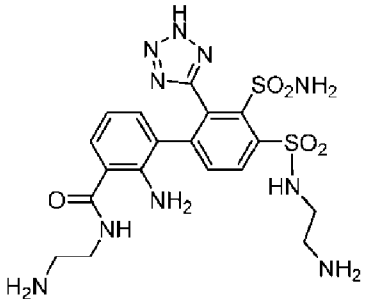
4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N^1-(2-(2-aminoetoxi)etil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplele 85-127 utilizand terţ-butil (2-(2-aminoetoxi)etil)carbamat. LC-MS $[M+H]^+$: 540.

Exemplul 204

2-amino-*N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-5'-sulfamoil-6'-(2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-3-carboxamidă



Etapa A: metil 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1.3.2-dioxaborolan-2-il)benzoat

La o soluţie din metil 2-amino-3-brombenzoat (15 g, 65,2 mmoli) in dioxan (150 ml) s-a adăugat catalizator PCy_3 a 2-a Generaţie (11,55 g, 19,56 mmoli), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (33,1 g, 130 mmoli) şi acetat de potasiu (19,20 g, 196 mmoli) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul a fost evacuat şi reumplut cu azot de 3 ori şi s-a agitat la 80°C

timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, s-a diluat cu apă (200 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 500 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu 120 g silicagel eluand cu AcOEt / eter de petrol (1/20) pentru a da compusul din titlu sub forma unui ulei: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Etapa B: metil 2-amino-5'-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-(*terţ*-butoxicarbonilamino)etil)sulfamoil)-6'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) bifenil-3-carboxilat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (850 mg, 0,910 mmol) in dioxan (20 ml) şi apă (7 ml) s-a adăugat $Pd(PPh_3)_4$ (210 mg, 0,182 mmol), metil 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoat (757 mg, 2,73 mmoli) şi Na_2CO_3 (289 mg, 2,73 mmoli) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C şi s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă, s-a diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1 / 1) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 957.

Etapa C: acid 2-amino-5'-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-(terţ-butoxi carbonilamino)etil)sulfamoil)-6'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-3-carboxilic

La o soluţie din metil 2-amino-3'-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat (600 mg, 0,627 mmol) in THF (3.00 ml) şi MeOH (3 ml) s-a adăugat hidroxid de sodiu cu agitare la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzit la temperatura camerei şi s-a agitat peste noapte. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 4 cu acid clorhidric (20 %). Amestecul a fost filtrat şi filtratul a fost spălat cu apă pentru a da Compusul brut din titlu sub forma unui solid care a fost utilizat în următoarea reacţie fără altă purificare. LCMS $[M + H]^+$: 943.

Etapa D: *terţ-butil N*-[2-({[(4-{2-amino-3-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-{3}-oxidane]sulfinil}amino)etil]carbamat

La o soluţie din acid 2-amino-3'-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic (500 mg, 0,530 mmol), HATU (302 mg, 0,795 mmol) şi terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (340 mg, 2,121 mmoli) in DMF (2 ml) s-a adăugat DIEA (0,139 ml, 0,795 mmol) cu agitare la 0°C. Soluţia rezultată a fost degazată cu azot de 3 ori şi apoi a fost încălzită la 0°C şi s-a agitat timp de 4 ore. Soluţia de reacţie a fost răcită la temperatura ambiantă, s-a diluat cu apă (5 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu AcOEt/izohexan (1/1) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 1085.

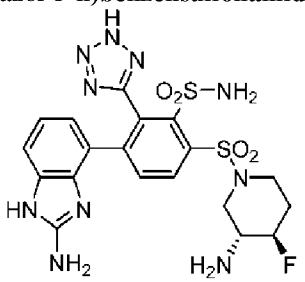
Etapa E: 2-amino-*N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

La o soluţie din *terţ-butil N*-[2-({[(4-{2-amino-3-[(2-{[(*terţ*-butoxi)-carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentan-3-il]fenil)-{3}-oxidan]sulfinil}amino)etil]carbamat (300 mg, 0,276 mmol) in DCM (5 ml) s-a adăugat TFA (1 ml) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră. Soluţia a fost concentrată sub vid. La reziduu s-a adăugat TFA (5 ml) cu agitare la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzită la 80°C şi s-a agitat timp de 1 oră. Soluţia a fost concentrată sub vid pentru a da un reziduu. Produsul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µM; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: MeCN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; 254/220 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au

concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu. LCMS [M + H]$^+$: 525; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,39-6,97 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H).

Exemplul 205

3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluorpiperidin-1-il) sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă



Etapa A: terţ-butil (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(((3R,4R)-3-((terţ-butoxicarbonil)amino)-4-fluorpiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamat

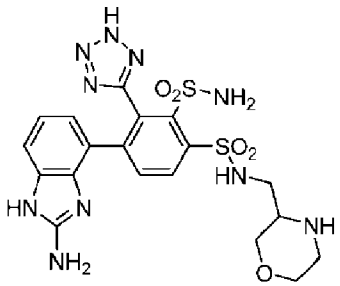
Trietilamină (0,15 mL, 1,02 mmol), terţ-butil ((3R,4R)-4-fluorpiperidin-3-il)carbamat (149 mg, 0,681 mmol) şi 1-clorpirolidin-2,5-dionă (91 mg, 0,681 mmol) s-au adăugat la o soluţie agitată, răcită la 0°C din acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (300 mg, 0,341 mmol) în DCM (3 mL) şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 minute. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) şi s-a extras cu DCM (2 x 30 mL). Fracţiile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat ($MgSO_4$), s-au filtrat şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. LC/MS [M+H]+: 1097.

Etapa B: 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluor-piperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă

La terţ-butil (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(((3R,4R)-3-((terţ-butoxicarbonil)amino)-4-fluorpiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamat (222 mg, 0,202 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) la TC s-a adăugat anisol (0,2 mL, 1,83 mmol) şi TFA (2 mL, 28,3 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat. Reziduul a fost redizolvat în toluen şi MeOH, şi s-a concentrat din nou. Reziduul a fost plasat la vid înalt timp de 4 ore şi s-a redizolvat in anisol (0,2 mL) şi TFA (2 mL) la TC şi s-a agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin RP-HPLC (C-18) preparativă eluând cu Acetonitril/Apă + 0,1% NH4OH pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid după liofilizare peste noapte. LC/MS [M+H]+: 537.

Exemplul 206

4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(morfolin-3-ilmetil)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

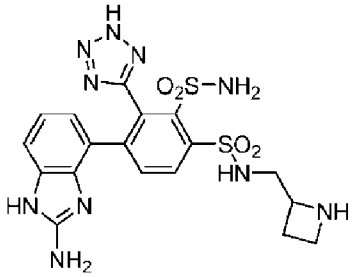


Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluorpiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă, pornind de la acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-

il)benzensulfonic şi terţ-butil 3-(aminometil)morfolin-4-carboxilat disponibil comercial. LC/MS [M+H]+: 535

Exemplul 207

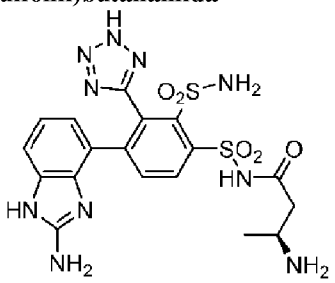
4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(azetidin-2-ilmetil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluorpiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă, pornind de la acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi terţ-butil 2-(aminometil)azetidine-1-carboxilat disponibil comercial. LC/MS $[M+H]^+$: 505.

Exemplul 208

(S)-3-amino-N-((4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)butanamidă



Etapa A: terţ-butil (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamat

Trietilamină (0,351 g, 3,47 mmoli) şi amoniac (0,496 mL, 3,47 mmoli) s-au adăugat la o soluţie agitată din materie primă acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (1,02 g, 1,158 mmol) în DCM (10 mL) la 0°C şi s-a adăugat 1-clorpirolidin-2,5-dionă (0,340 g, 2,55 mmoli). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) şi s-a extras cu DCM (2 x 25 mL). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 24 g silicagel eluand cu heptan/etanol de la 0 - 40% in 30 min pentru a da produsul dorit sub forma unui solid după concentrare. LC/MS [M+H]+: 896.

Etapa B: terţ-butil (S)-(4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(N-(3-((terţ-butoxicarbonil)amino)butanoil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamat

N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină clorhidrat (141 mg, 0,738 mmol) şi N,N-dimetilpiridin-4-amină (30,1 mg, 0,246 mmol) s-au adăugat la temperatura camerei la o soluţie agitată din acid (S)-3-((terţ-butoxicarbonil)amino)butanoic (50 mg, 0,246 mmol) in dimetilformamidă (2 mL) şi amestecul a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit la TC. La reacţie s-a adăugat terţ-butil (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamat (110 mg, 0,123 mmol) şi s-a agitat timp de 15 minute înainte de a adăuga DBU în THF anhidru. Reacţia a fost agitată peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) şi amestecul a fost extras cu acetat de etil (2 x 30 mL). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel

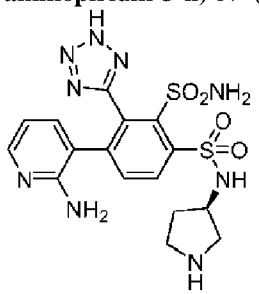
eluand cu AcOEt/izohexan de la 0 - 100 % in 30 min pentru a da produsul dorit sub forma unui solid după concentrare. LC/MS [M+H]+: 1081.

Etapa C: (S)-3-amino-N-((4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)butanamidă

La terţ-butil (S)-(4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(N-(3-((terţ-butoxicarbonil)amino)butanoil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamat (112 mg, 0,104 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) la TC s-a adăugat anisol (0,2 mL, 1,83 mmol) şi TFA (2 mL, 26 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat. Reziduul a fost redizolvat în toluen şi MeOH şi s-a concentrat din nou. Reziduul a fost plasată la vid înalt timp de 4 ore şi s-a redizolvat in anisol (0,2 mL) şi TFA (2 mL) la TC şi s-a agitat la 80°C timp de 2 ore. Reziduul a fost purificat prin RP-HPLC preparativă (C-18), eluând cu acetonitril/apă + 0,1% NH4OH pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid după liofilizare peste noapte. LC/MS [M+H]+: 521.

Exemplul 209

(*R*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: terţ-butil (R)-3-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

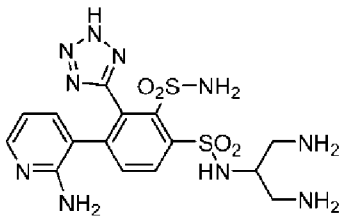
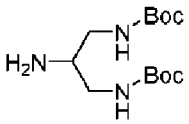
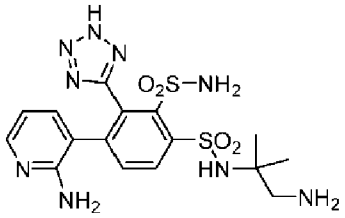
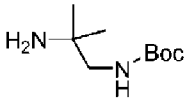
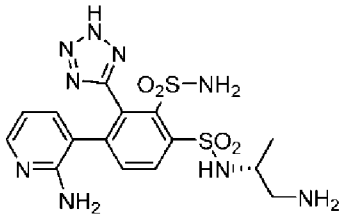
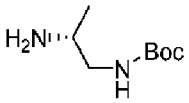
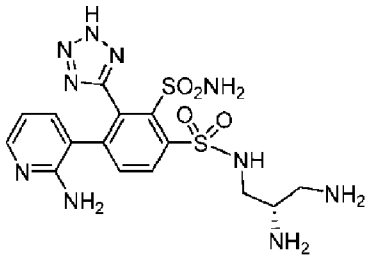
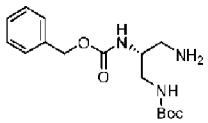
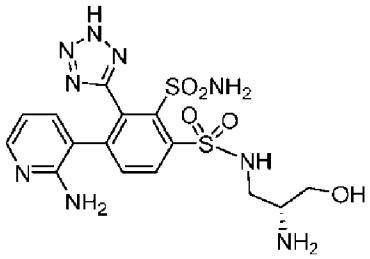
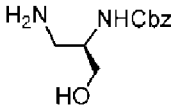
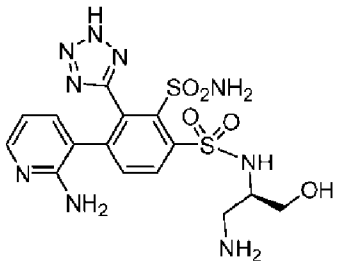
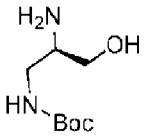
TEA (0,100 mL, 0,720 mmol) şi (R)-(+)-1-boc-3-aminopirolidină (0,122 mL, 0,720 mmol) s-au adăugat la o soluţie agitată din acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic, (202 mg, 0,240 mmol) în DCM (2 mL) la 0°C şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 minute. Amestecul a fost diluat cu apă (40 mL), s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluand cu heptan/etanol pentru a da produsul dorit ca spumă după concentrare. LC/MS [M+H]+: 1026.

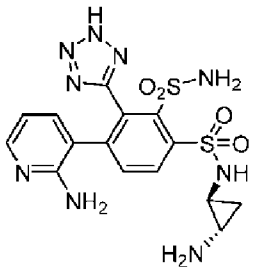
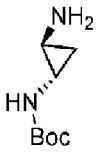
Etapa B: (R)-4-(2-aminopiridin-3-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il(benzen-1,2-disulfonamidă

La terţ-butil (R)-3-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido-pirolidin-1-carboxilat (220 mg, 0,214 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) la TC s-a adăugat anisol (0,2 mL, 1,83 mmol) şi TFA (2 mL, 28,3 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat. Reziduul a fost redizolvat în toluen şi MeOH, şi s-a concentrat din nou. Reziduul a fost redizolvat în anisol (0,2 mL) şi TFA (2 mL) la TC şi s-a agitat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin RP-HPLC (C-18) preparativă eluând cu acetonitril/apă + 0,1% NH_4OH pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid după liofilizare peste noapte. LC/MS [M+H]+: 466.

Exemplele 210-216 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru (*R*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (Exemplul 209) utilizând acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxi- benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic, preparat aşa cum a fost descris mai sus şi aminele protejate din partea dreaptă care s-au preparat aşa cum a fost descris aoco, sau care sunt disponibile din surse comerciale.

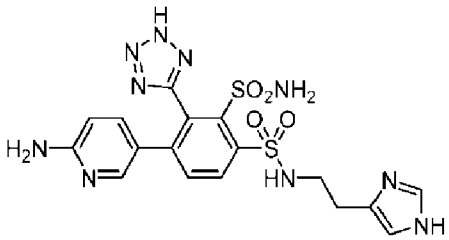
Ex. Nr.	Structură	Denumire	Amină din dreapta	LC/MS $[M+H]^+$
210		4-(2-aminopiridin-3-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-		469

Ex. Nr.	Structură	Denumire	Amină din dreapta	LC/MS [M+H]+
		il)benzen-1,2-disulfonamidă		
211		N1-(1-amino-2-metil propan-2-il)-4-(2-amino-piridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă		468
212		(R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă		554
213		(S)-4-(2-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă		469
214		(R)-N1-(2-amino-3-hidroxi-propil)-4-(2-aminopiridin-3 -il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă		470
215		(R)-N1-(1-amino-3-hidroxi-propan-2-il)-4-(2-amino-piridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă		470
216		N1-((1S)-2-amino-ciclopropil)-4-(2-amino-piridin-3-il)-3-(2H-		452

Ex. Nr.	Structură	Denumire	Amină din dreapta	LC/MS [M+H]+
		tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă		

Exemplul 217

N^1-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: terţ-butil (5-(4-(N-(2-(IH-imidazol-4-il)etil)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxi benzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamat

Trietilamină (0,15 ml, 1,09 mmol), 2-(1H-imidazol-4-il)etanamină (81 mg, 0.732 mmol) şi DMAP (44,7 mg, 0,366 mmol) s-au adăugat la o soluţie agitată din materie primă acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((terţ-butoxicarbonil) amino) piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (308 mg, 0,366 mmol) in CH_2Cl_2 la 0°C. Apoi a fost adăugată 1-clorpirolidin-2,5-dionă (107 mg, 0,805 mmol) şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 45 minute. Amestecul a fost diluat cu apă (40 mL), s-a extras cu AcOEt (2 x 30 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluând cu heptan/htanol, 0 - 60% in 40 minute pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 951.

Etapa B: N1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

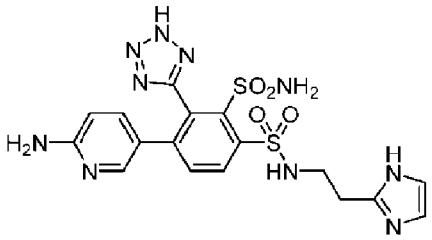
La o soluţie agitată din terţ-butil (5-(4-(N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamat (89 mg, 0,094 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL s-au adăugat la TC) 1,4-dimetoxibenzen (129 mg, 0,936 mmol) şi TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi amestecul a fost agitat la TC timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost utilizat ca atare pentru Etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 731.

Etapa C: N1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din N1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (68.4 mg, 0,094 mmol) s-au adăugat la TC 1,4-dimetoxibenzen (111 mg, 0,804 mmol) şi TFA (3 mL, 38,9 mmoli) şi amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin RP-HPLC preparativă (C-18), eluând cu acetonitril/apă + 0,05% NH_3 pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 491.

Exemplul 218

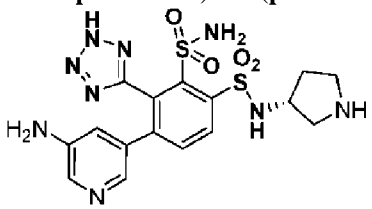
N^1-(2-(1*H*-imidazol-2-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Compusul din titlu a fost made intr-un mod analog cu cel descris pentru N^1-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă din acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((terţ-butoxi-carbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic. Amina corespunzătoare din partea dreaptăd side amină, 2-(1H-imidazol-2-il)etan-1-amină a fost disponibilă din surse comerciale. LC/MS [M+H]+: 491.

Exemplul 219

(R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A. terţ-butil (R)-3-((4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

Amestecul de (R)-terţ-butil 3-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (588 mg, 0,613 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amină (337 mg, 1,531 mmol), Na_2CO_3 (195 mg, 1,838 mmol) şi 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(ii) diclorură complex cu diclormetan (100 mg, 0,123 mmol) în dioxan (3 mL) şi apă (0.7 mL) a fost degazat cu N_2 timp de 10 minute. Amestecul rezultat a fost încălzit la 95°C timp de 16 ore. Această reacţie a fost filtrată şi s-a extras cu AcOEt (2 × 50 mL). Faza organică a fost uscată ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluând cu heptan/etanol, 0 - 50% in 25 minute pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LC/MS [M+H]+: 926.

Etapa B. (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N1-(pirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă

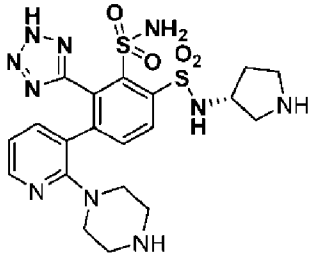
La o soluţie agitată din (R)-terţ-butil 3-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (377 mg, 0,407 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) la s-au adăugat TC anisol (0,3 mL, 2,75 mmoli) şi TFA (3 mL, 38,9 mmoli) şi amestecul a fost agitat la TC timp de 90 minute. Amestecul a fost concentrat şi utilizat ca atare. LC/MS [M+H]+: 585.

Etapa C. (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazo1-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N1-(pirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă (238 mg, 0,406 mmol) în TFA s-au adăugat la TC anisol (0,3 mL, 2,75 mmoli) şi TFA (4 mL, 0,406 mmol) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 90 minute. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin RP-HPLC preparativă (C-18) eluând cu acetonitril/apă + 0,05% NH_3, 0 - 30% pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid după liofilizare peste noapte. LC/MS [M+H]+: 466.

Exemplul 220

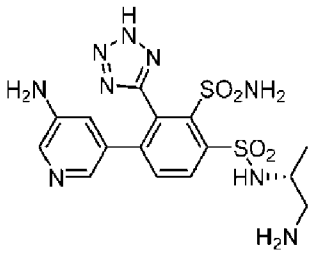
(R)-4-(2-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Compusul din titlu a fost obţinut într-un mod analog cu cel descris pentru (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă din (R)-terţ-butil 3-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat. Acidul boric corespunzător din partea stângă, acid (2-(piperazin-1-il)piridin-3-il)boric, a fost disponibil din surse comerciale. LC/MS [M+H]+: 535.

Exemplul 221

(R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A. terţ-butil (R)-(2-((4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil) carbamat

(R)-terţ-butil (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (Exemplul de referinţă 69, 315 mg, 0,332 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amină (146 mg, 0,665 mmol), Na_2CO_3 (106 mg, 0,997 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu (II) diclorură complex cu diclormetan (54,3 mg, 0,066 mmol) s-au adăugat într-un balon cu fund rotund de 100 mL in dioxan (2 mL) şi apă (0.5 mL) la TC şi amestecul a fost agitat la 90°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat, s-a spălat cu AcOEt, s-a extras cu AcOEt (2 x 50 mL). Fracţiile organice combinate s-au spălat cu saramură (60 mL), s-au uscat ($MgSO_4$), s-au filtrat şi solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluând cu heptan/etanol, 0 - 50% în 30 minute pentru a da produs după concentrare. LC/MS [M+H]+: 914.

EtapaB. (R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

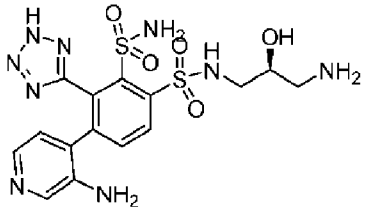
La o soluţie agitată din materie primă (R)-terţ-butil (2-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)propil)carbamat (240 mg, 0,263 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) s-au adăugat la TC anisol (0,2 mL, 1,831 mmol) şi TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi amestecul a fost agitat la TC timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat şi a fost utilizat ca atare pentru etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 694.

Etapa C. (R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5 -aminopiridin-3 -il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din (R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (182 mg, 0,263 mmol) in CH_2Cl_2 s-au adăugat la TC anisol (0,2 mL, 1,831 mmol) şi TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi amestecul a fost agitat la TC timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin RP-HPLC preparativă (C-18), eluând cu acetonitril/apă + 0,05% NH_3, 0- 30% in 10 minute pentru a da produsul sub forma unui solid. LC/MS [M+H]+: 454.

Exemplul 222

(S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A. terţ-butil (S)-(3-((4-(3-aminopiridin-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat

La o soluţie agitată din (S)-terţ-butil (3-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat (Exemplul de referinţă 75, 360 mg, 0,373 mmol) în dioxan (2 mL) şi apă (0,5 mL) s-au adăugat la TC terţ-butil 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-l,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-3-il)hidrazincarboxilat (250 mg, 0,747 mmol) şi carbonat de sodiu (119 mg, 1,120 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2$ (61,0 mg, 0,075 mmol) şi amestecul a fost degazat timp de 10 minute şi apoi s-a agitat la 90°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu AcOEt (2 x 50 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluând cu heptan/htanol, 0 - 90% in 30 min pentru a da Compus din titlu. LC/MS [M+H]+: 930.

Etapa B. (S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopiridin-4-il)-N2-(4-metoxi-benzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

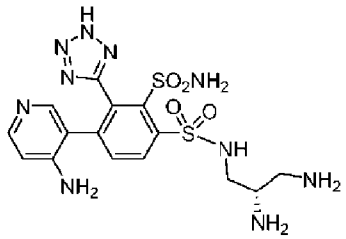
La o soluţie agitată din terţ-butil (S)-(3-((4-(3-aminopiridin-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (240 mg, 0,233 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) s-au adăugat la TC 1,4-dimetoxibenzen (322 mg, 2,330 mmoli) şi TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi amestecul a fost agitat la TC timp de 90 minute. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost utilizat ca atare în Etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 710.

Etapa C.(S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopvridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-12-disulfonamidă

La o soluţie agitată din (S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopiridin-4-il)-N2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfon-amidă (165 mg, 0,232 mmol) s-au adăugat la TC 1,4-dimetoxibenzen (321 mg, 2,323 mmoli) şi TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi amestecul a fost agitat la 90°C timp de 90 min. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază reversată (C-18), eluand cu acetonitril/apă + 0,05% NH_3, 0 - 30% in 10 minute pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 470.

Exemplul 223

(S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A. benzil terţ-butil (3-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(4-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,2-diil)(S)-dicarbamat

La acid (4-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)boric (130 mg, 0,547 mmol) şi (S)-benzil terţ-butil (3-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,2-diil)dicarbamat (300 mg, 0,273 mmol), Na_2CO_3 (87 mg, 0,820 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2$ (44,7 mg, 0,055 mmol) s-au adăugat dioxan (2,4 mL) şi apă (0,6 mL)

la TC şi amestecul a fost degazat timp de 10 minute şi s-a agitat la 90°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu apă (50 mL), s-a extras cu AcOEt (2 x 50 mL). Fazele organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluând cu heptan/etanol, 0 - 30% in 30 min pentru a da Compus din titlu. LC/MS [M+H]+: 1163.

Etapa B. (S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(23-diaminopropil)-N2,N2-bis(4-metoxi-benzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

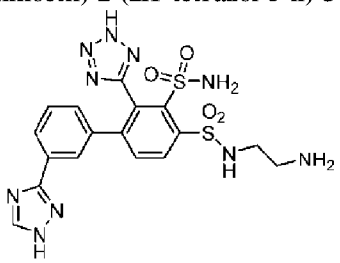
La o soluţie agitată din benzil terţ-butil (3-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(4-((terţ-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,2-diil)(S)-dicarbamat (140 mg, 0,120 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) s-au adăugat la TC 1,4-dimetoxibenzen (166 mg, 1,203 mmol) şi TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi amestecul a fost agitat la TC timp de 90 minute. Amestecul a fost concentrat şi utilizat ca atare. LC/MS [M+H]+: 829.

Etapa C. (S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din materie primă (S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-N2,N2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă, din (100 mg, 0,121 mmol) s-au adăugat la TC 1,4-dimetoxibenzen (167 mg, 1,206 mmol) şi TFA (2,5 mL, 32,4 mmoli) şi amestecul a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază reversată (C-18), eluand cu acetonitril/apă + 0,05% NH_3, 0-25% in 11 minute pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 469.

Exemplul 224

N^4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-3'(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă



Etapa A: Acid (3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)boric

La o soluţie agitată din 3-(3-bromfenil)-1H-1,2,4-triazol (1,0 g, 4,46 mmoli) in dioxan (10 mL)) s-au adăugat la temperatura camerei acetat de potasiu (1,314 g, 13,39 mmoli) şi PCy3 Pd G2 (0,395 g, 0,669 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,267 g, 8,93 mmoli) şi amestecul a fost agitat la 90°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat printr-un tampon de Celită, s-a diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană C18 cu fază reversată pe 86 g silicagel eluând cu acetonitril/apă, 0 - 50% în 45 minute pentru a da produsul sub forma unui solid după concentrare. LC/MS [M+H]+: 190.

Etapa B: N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenal)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă

Amestecul din 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2,0 g, 2,283 mmoli), acid (3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)boric (0,777 g, 4,11 mmoli), Na_2CO_3 (0,726 g, 6,85 mmoli) şi 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(ii) diclorură complex cu diclormetan (0,280 g, 0,343 mmol) in dioxan (20 mL) şi apă (5 mL) a fost degazat cu N_2 timp de 5 minute. Amestecul rezultat a fost încălzit la 95°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi s-a extras cu AcOEt (2 ? 100 mL). Fazele organice combinate s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 120 g silicagel eluând cu AcOEt/izohexan, 0 - 100% in 45 minute pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid. LC/MS [M+H]+: 893.

Etapa C: Acid 3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic

La o soluţie agitată din materie primă N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă (292 mg, 0,327 mmol) în THF (4 mL) s-a adăugat la temperatura camerei TBAF (0,719 mL, 0,719 mmol) şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 min. Amestecul a fost diluat cu AcOEt (30 mL), s-a spălat cu $KHSO_4$ apos (2 ? 30 mL), s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+: 793.

Etapa D: terţ-butvl (2-((3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido) etil)carbamat

La o soluţie agitată din acid 3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic (248 mg, 0,313 mmol) in DCM (2 mL) s-au adăugat la 0°C terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (100 mg, 0,626 mmol) şi TEA (0,131 mL, 0,938 mmol) şi NCS (92 mg, 0,688 mmol). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 45 minute, s-a diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Fazele organice combinate s-au uscat ($MgSO_4$) şi s-au concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe 12 g silicagel eluand cu heptan/etanol, 0 - 60% in 45 minute pentru a da produsul din titlu sub forma unui solid. LC/MS [M+H]+: 951.

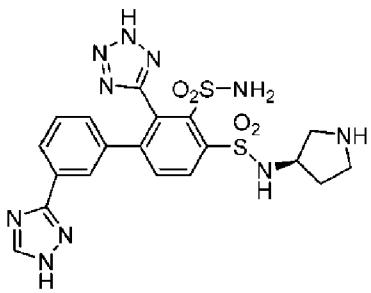
Etapa E: N4-(2-aminoetil)-N3-(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă

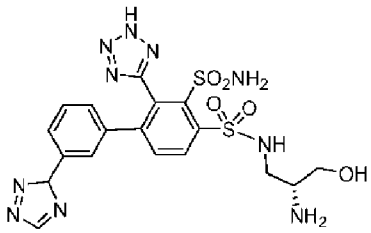
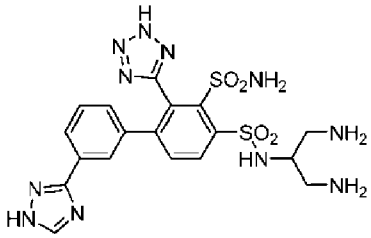
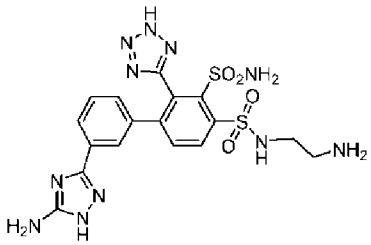
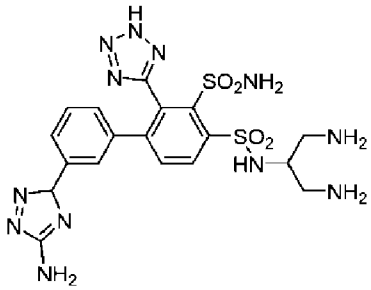
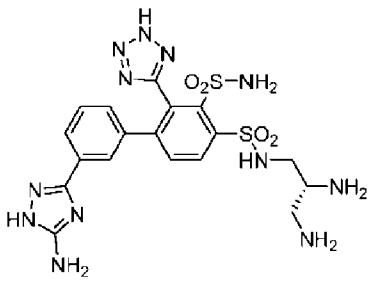
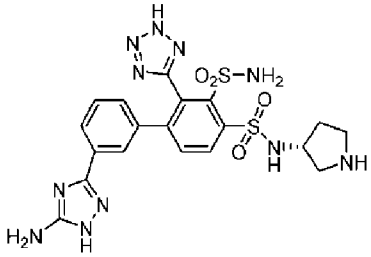
La o soluţie agitată din terţ-butil (2-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat (240 mg, 0,252 mmol) in DCM (2 mL) s-au adăugat la TC anisol (0,276 mL, 2,52 mmoli) şi TFA (2 mL, 26,0 mmoli) şi amestecul a fost agitat la TC timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost concentrat. LC/MS [M+H]+: 731.

Etapa F: N4-(2-aminoetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă

La N^4-(2-aminoetil)-N^3-(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă (184 mg, 0,252 mmol) la TC s-au adăugat anisol (0,3 mL, 2,75 mmoli) şi TFA (3 mL, 38,9 mmoli) şi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 90 min. Amestecul de reacţie a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă pe coloană cu fază reversată (C-18), eluând cu acetonitril/apă + 0,05% NH_3, 3 - 40% pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid după liofilizare peste noapte. LC/MS [M+H]+: 491.

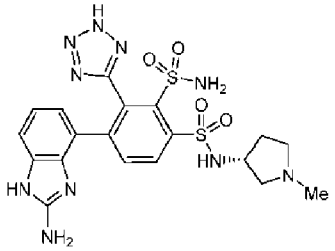
Exemplele 225-231 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru N^4-(2-aminoetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă pornind de la acid 3-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic (Exemplul 224, Etapa C) sau acid 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic, preparat aşa cum a fost descris aici. Aminele protejate indicate in partea dreaptă s-au preparat aşa cum a fost descris aici sau sunt disponibile din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire compus	LC/MS $[M+H]^+$
225		(R)-N4-(pirolidin-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1 ,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	517
226		N4-((R)-2-amino-3-hidroxipropil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(3H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	521

Ex. Nr.	Structură	Denumire compus	LC/MS $[M+H]^+$
			
227		N4-(1,3-diaminopropan-2-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	520
228		3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(2-aminoetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	506
229		3'-(5-amino-3H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(1,3-diaminopropan-2-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	535
230		(R)-3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(2,3-diaminopropil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	535
231		(R)-3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(pirolidin-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	532

Exemplul 232

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-45-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-4-iod-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi (*R*)-4-iod-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il) benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (3 g, 3,87 mmoli) in THF (38,7 mL) s-a adăugat (*R*)-1-metilpirolidin-3-amină (disponibilă comercial de la Synnovator) (0,775 g, 7,74 mmoli), trietilamină (1,078 mL, 7,74 mmoli) şi NCS (1,033 g, 7,74 mmoli) succesiv la 0°C sub azot. Amestecul a fost agitat la aceeaşi temperatură timp de 30 minute şi a fost monotorizat prin LCMS. Amestecul de reacţie a fost diluat cu AcOEt şi s-a spălat cu soluţie de $NaHCO_3$ şi saramură. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, s-a evaporat şi produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 0-20% MeOH/DCM pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 874,50.

Etapa B: (*R*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă

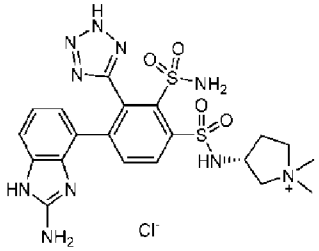
Un balon a fost încărcat cu (*R*)-4-iod-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi (*R*)-4-iod-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă (2,2 g, 2,52 mmoli), acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (0,891 g, 5,04 mmoli), Na_2CO_3 (0,801 g, 7,55 mmoli) şi $PdCl_2$(dppf) (0,184 g, 0,252 mmol). Flaconul a fost sigilat, a fost degazat şi s-a adăugat dioxan (21 mL) şi apă (4,2 mL) . Amestecul rezultat a fost încălzit peste noapte la 80°C. Amestecul de reacţie a fost filtrat pe Celită pentru a îndepărta paladiul. Filtratul a fost concentrat şi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel utilizând (0-10)% MeOH/DCM ca fază mobilă pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 879,58.

Etapa C: *R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă (250 mg, 0,284 mmol) în DCM (2,84 mL) s-a adăugat TFA (2,19 mL, 28,4 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 1.0 oră. După îndepărtarea volatilelor, reziduul a fost purificat prin HPLC cu fază reversată (3-40% MeCN/apă ca eluant, 0,1% TFA ca aditiv) pentru a da sarea TFA. Sarea TFA a fost tratată cu HCl în MeOH pentru a da compusul din titlu sub formă de sare HCl. LC/MS $[M+H]^+$: 519,47.

Exemplul 233

Clorură de (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-1, 1-dimetilpirolidin-1-iu



Etapa A: Clorură de (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetil-pirolidin-1-iu şi clorură de (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-1,1-dimetilpirolidin-1-iu

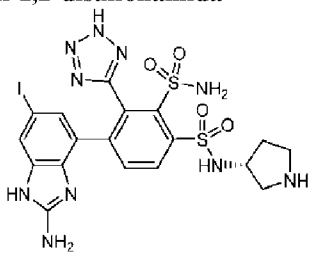
La o soluţie din (*R*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă şi (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^2,N^2-bis(4-metoxibenzil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-N^1-(1-metilpirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă (Exemplul 232, Etapa B; 250 mg, 0,284 mmol) în acetonă (2,84 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (118 mg, 0,853 mmol) şi Mel (0,021 mL, 0,341 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 90 minute. După filtrare şi concentrare reziduul a fost purificat pe RP-HPLC utilizand 10-100% acetonitril/apă (0,05% TFA ca modificator) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M]^+$: 893,75.

Etapa B: (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirolidin-1-iu

Compusul din titlu a fost obţinut într-un mod similar celui din Exemplul 232, Etapa C pornind de la (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirolidin-1-iu trifluoracetat şi (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-1,1-dimetilpirolidin-1-iu trifluoractetat cu excepţia că, Compusul final a fost tratat cu exces de HCl în MeOH (1,25 M) şi apoi s-a concentrat. LC/MS $[M]^+$: 533,24.

Exemplul 234

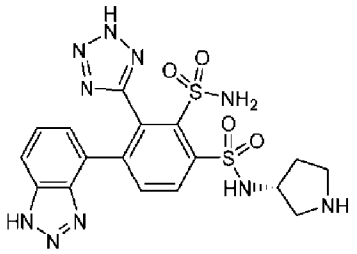
(R)-4-(2-amino-6-iod-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



La o soluţie din (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (200 mg, 0,396 mmol) în acid triflic (1,76 mL, 19,82 mmoli) s-a adăugat NIS (134 mg, 0,595 mmol) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 30 minute. Utilizând cartuş cu schimbător de ioni a fost îndepărtat acidul triflic, rezultând material brut înainte de purificarea HPLC. După îndepărtarea volatilelor, reziduul a fost purificat prin HPLC cu fază reversată (3-50% MeCN/apă ca eluant, 0,1% NH_4OH ca aditiv) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 631,16.

Exemplul 23 5

(*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



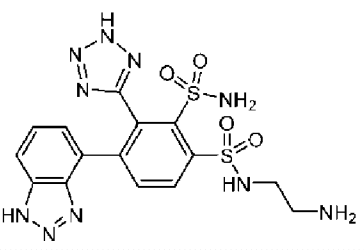
Etapa A: *terţ-butil* (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

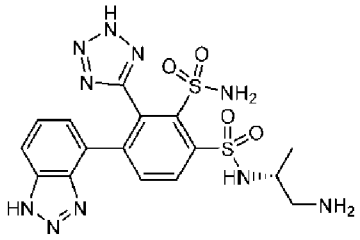
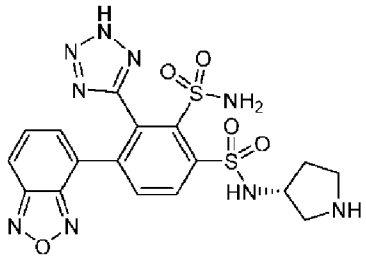
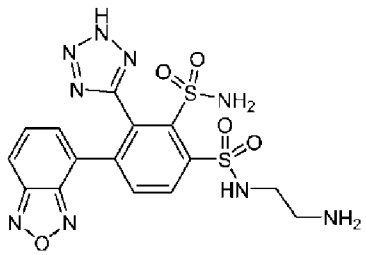
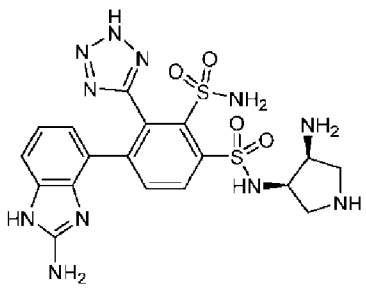
Un balon a fost încărcat cu *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,4 g, 0,417 mmol), acid (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)boric (0,122 g, 0,750 mmol), Na_2CO_3 (0,133 g, 1,250 mmol) şi $PdCl_2$(dppf) (0,030 g, 0,042 mmol). Flaconul a fost sigilat, a fost degazat şi s-a adăugat dioxan (3,47 mL) şi apă (0,695 mL) . Amestecul rezultat a fost încălzit peste noapte la 80°C. Amestecul de reacţie a fost filtrat pe Celită pentru a îndepărta paladiul. Filtratul a fost concentrat şi purificat cromatografic pe coloană cu silicagel utilizand (0-10)% MeOH/DCM ca fază mobilă pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 951,70.

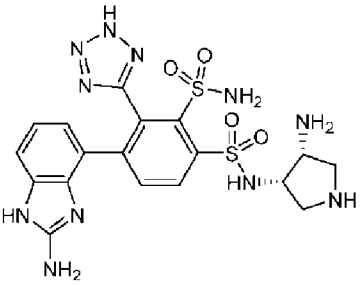
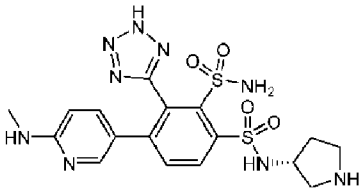
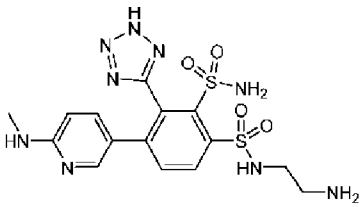
Etapa B: (*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La soluţia de *terţ-butil* (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (280 mg, 0,294 mmol) in DCM (2,9 mL) s-a adăugat anisol (0,32 mL, 2,94 mmoli) şi TFA (2,27 mL, 29,4 mmoli) la 0°C. Reacţia a fost lăsată să se desfişoare la 0°C timp de 30 minute. După îndepărtarea volatilelor, reziduul a fost tratat cu coloană cu schimbător de ioni SCX (probă încărcată şi spălată cu MeOH, produsul eluat cu NH_3 7 M in MeOH) pentru a da a amină liberă. Reziduul a fost dizolvat în TFA (2,27 mL, 29,4 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 1,0 oră. După îndepărtarea volatilelor, reziduul a fost purificat prin HPLC cu fază reversată (3-40% ACN/apă ca eluant, 0,1% TFA ca aditiv) pentru a da sarea TFA. Sarea TFA a fost tratată cu HCl în MeOH de două ori pentru a da compusul din titlu sub formă de sare HCl. LC/MS $[M+H]^+$: 491,31.

Următoarele Exemple 236-243 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris în Exemplul 235, pornind de la acidul boric sau esterul boric corespunzător (disponibil comercial sau preparat aşa cum a fost descris aici) şi iodurile de indicate care s-au preparat aşa cum a fost descris aici. Grupările protectoare de la amine s-au indepărtat simultan în condiţiile de deprotejare finală pentru grupările protectoare para-metoxibenzil.

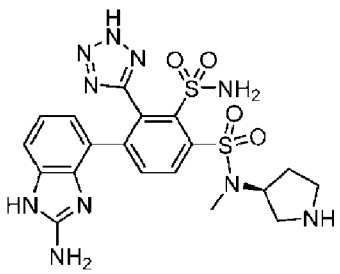
Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
236	acid (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)boric şi *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) etil) carbamat şi *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzrl)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)etil)carbamat		$[M+H]^+$: 465,29
		N^1-(2-aminoetil)-4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
237	acid (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)boric şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)propil)carbamat		[M+H]$^+$: 479,28
		(*R*)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3] triazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
238	acid benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilboric şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+H]$^+$: 492,25
		(*R*)-4-(benzo[c][1,2,5] oxadiazol-4-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
239	acid benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilboric şi terţ-butil (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil) carbamat şi terţ-butil (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)etil)carbamat		[M+I]$^+$: 466,35
		N^1-(2-aminoetil)-4-(benzo[c] [1,2,5]oxadiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
240	acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil) amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+I]$^+$: 520,68
		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-N^1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
241	acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric şi *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil) amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+I]$^+$: 520,68
		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-N^1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
242	*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+I]$^+$: 480,2
		(*R*)-4-(6-(metilamino)piridin-3-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
243	*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil) carbamat şi *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzrl)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)etil)carbamat		[M+I]$^+$: 454,2
		N^1-(2-aminoetil)-4-(6-(metilamino)piridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	

Exemplul 244

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N*1-metil-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (3*S*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (6,0 g, 7,74 mmoli) in THF (30 mL) s-a adăugat NCS (2,0 g,

15,47 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră sub azot. La amestecul de reacţie s-a adăugat (*S*)-*terţ*-*butil* 3-(metilamino)pirolidin-1-carboxilat (1,0 g, 4,94 mmoli) şi TEA (0,25 g, 2,50 mmoli) la temperatura camerei sub azot. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute sub azot. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 38% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 974.

Etapa B : (3*S*)-*terţ*-butil-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenil-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

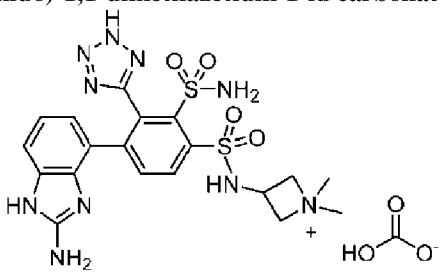
La o soluţie agitată din (3*S*)-*terţ*-*butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,50 g, 0,51 mmol) in 1.4-dioxan (3 mL) şi apă (0,50 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)boric (0,27 g, 1,54 mmol), precatalizator XPhos a 2-a Generaţie (81 mg, 0,10 mmol) şi Na_2CO_3 (0,16 g, 1,54 mmol) sub azot la temperatura camerei. Amestecul agitat a fost degazat cu azot la temperatura camerei de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. După răcire la temperatura camerei, amestecul rezultat a fost diluat cu EA (50 mL) şi s-a spălat cu apă (3 x 80 mL). Stratul organic separat a fost spălat cu saramură (3 x 80 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 4% în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 979.

Etapa C : (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N*1-metil-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din (3*S*)-*terţ*-*butil*-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenil-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,23 g, 0,24 mmol) în TFA (5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost coevaporat cu anisol (3 x 3 mL) şi s-a utilizat in etapa următoare fără altă purificare. Produsul brut a fost dizolvat în TFA (4 mL) şi s-a agitat la 80°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Xbridge C18, 19 x 150 mm; Fază mobilă: ACN în apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), 5%-35% in 8 min; Detector: UV 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M^+ 1]^+$: 519; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H).

Exemplul 245

3-(4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-iu carbonat acid



Etapa A:4-Iod-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din 1-metilazetidin-3-amină (0,32 g, 3,69 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonic (1,3 g, 1,68 mmol) şi TEA (0,70 mL, 5,03 mmoli) la 0°C sub azot. Soluţia a fost agitată timp de 15 minute la 0°C, apoi la 0°C s-a adăugat NCS (0,45 g, 3,36 mmoli). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost

concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (100 mL) şi s-a spălat cu saramură (3 x 100 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 50% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 860.

Etapa B:4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din 4-iod-*N2,N2*-bis(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă (1,1 g, 1,28 mmol) în 1.4-dioxan (7 mL) şi apă (3 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,34 g, 1,92 mmol), Na_2CO_3 (0,41 g, 3,84 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,13 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 865.

Etapa C: *Terţ-butil*-4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(*N*-(*terţ*-butoxicarbonil)-*N*-(1-metilazetidin-3-il)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat

La o soluţie din 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N2,N2*-bis(4-metoxibenzil) -3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benzen-1,2- disulfonamidă (0,67 g, 0,78 mmol), TEA (0,34 mL, 2,30 mmoli) şi DMAP (19 mg, 0.16 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat Boc_2O (0,85 g, 3,87 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost turnat În apă (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1265.

Etapa D: 3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil) amino)-1-(*terţ*-butoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(terţ-butoxicarbonil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-iu

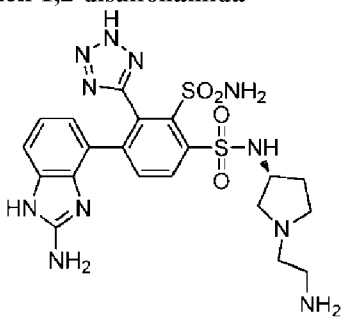
La o soluţie din *terţ-butil*-4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(*N*-(*terţ*-butoxicarbonil)-*N*-(1-metilazetidin-3-il)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat (0,90g, 0,71 mmol) in DMF (10 mL) s-au adăugat iodmetan (0,15 g, 1,07 mmol) şi Cs_2CO_3 (0,70 g, 2,10 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost turnat În apă (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat in etapa următoare direct fără altă purificare: LCMS $[M]^+$: 1279.

Etapa E: 3-(4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-iu hidrogencarbonate

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand 3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1-(*terţ*-butoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(*terţ*-butoxicarbonil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-iu (0,7 g, 0,55 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,12 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M - HCO_3^-]^+$: 519; ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 10,76 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 8,16-8,02 (m, 1H), 7,89 (brs, 3H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 6,21 (brs, 2H), 6,04-5,84 (m, 1H), 4,75-4,62 (m,1H), 4,44-4,39 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

Exemplul 246

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirolidin-3-il) -3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-4-iod-*N*2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (4,0 g, 4,17 mmoli) in DCM (40 mL) s-a adăugat TFA (8 mL) la 0°C. Soluţia a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 0,5 oră. Valoarea de pH a soluţiei de reacţie a fost ajustată la 8 cu soluţie apoasă 7% de $NaHCO_3$ şi s-a extras cu DCM (2 x 200 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 400 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 740.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-(4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)fenilsulfonamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-4-iod-*N*2-(4-metoxibenzil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)benzen-1,2-disulfonamidă (1,70 g, 2,30 mmoli) şi *terţ-butil* (2-oxoetil)carbamat (0,73 g, 4,60 mmoli) in MeOH (20 mL) s-a adăugat $NaBH(OAc)_3$ (1,95 g, 9,19 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu NH_4Cl saturat apos (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 40 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 60% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 883.

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)fenilsulfonamido) pirolidin-1-il)etil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-(4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)fenilsulfonamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat (0,40 g, 0,45 mmol) in 1.4-dioxan (5 mL) şi apă (1 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (0,20 g, 1,13 mmol), Na_2CO_3 (0,14 g, 1,36 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2$ aduct CH_2Cl_2 (74 mg, 0,09 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 888.

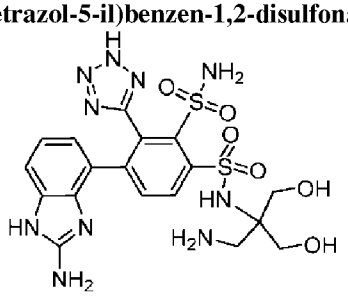
Etapa D: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)fenilsulfonamido) pirolidin-1-il)etil)carbamat (0,10 g, 0,11 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost

combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 548; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (brs, 3H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (brs, 2H), 6,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H).

Exemplul 247

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-1-(1-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: Benzil (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)carbamat

La un amestec agitat vigoros din 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (25,0 g, 206 mmoli) în EA (200 mL) şi apă (100 mL) s-a adăugat $NaHCO_3$ (52,0 g, 619 mmoli) şi Cbz-Cl (59 mL, 413 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (300 mL), s-a spălat cu apă (3 x 150 mL) şi saramură (3 x 150 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 256.

Etapa B: Benzil (5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamat

La o soluţie din benzil (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)carbamat (35,0 g, 137 mmoli) in DMF (100 mL) s-a adăugat acid 4-metilbenzensulfonic (4,7 g, 27,41 mmoli) şi 2,2-dimetoxipropan (28i6 g, 274 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (500 mL), s-a spălat cu apă (3 x 250 mL) şi saramură (3 x 300 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 15% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 296.

Etapa C: (5-(((benziloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil metan sulfonat

La o soluţie din benzil (5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamat (14,0 g, 47,4 mmoli) in DCM (200 mL) s-a adăugat TEA (20 mL, 142 mmoli) şi MsCl (7,4 mL, 95 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost spălat cu apă (3 x 300 mL) şi saramură (3 x 300 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat in etapa următoare fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 374.

Etapa D: Benzil (5-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamat

La o soluţie din (5-(((benziloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil metansulfonat (13,0 g, 34,80 mmoli) in DMF (170 mL) s-a adăugat potasiu 1,3-dioxoizoindolin-2-idă (12,9 g, 69,60 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la 65°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (400 mL). Stratul organic separat a fost spălat cu apă (3 x 300 mL) şi saramură (3 x 300 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat intr-o soluţie din hidrat de hidrazină (80%, 100 mL) şi EtOH (100 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 3 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (500 mL) şi apoi a fost spălat cu apă (3 x 300 mL) şi saramură (3 x 300 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid to compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: [M + 1]$^+$: 295.

Etapa E: Benzil-*N*-[5-({[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbamat

La o soluţie din benzil(5-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamat (10,0 g, 34,0 mmoli) in DCM (150 mL) s-a adăugat TEA (4,8 mL, 34,0 mmoli) şi Boc_2O (7,4 g, 34,0 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu DCM (300 mL) şi apoi s-a spălat cu apă (3 x 250 mL) şi saramură (3 x 250 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 20% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 395.

Etapa F: *Terţ-butil* ((5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamat

La o soluţie din benzil-*N*-[5-({[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbamat (2,6 g, 6,59 mmoli) in MeOH (20 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20% in greutate, 0,93 g, 1,32 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 72 ore sub hidrogen. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silice eluând cu 33% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1 261.

Etapa G: *Terţ-butil* ((5-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil) carbamat

La o soluţie din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (1,73 g, 2,23 mmoli) in THF (15 mL) s-a adăugat *terţ-butil* ((5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metil)carbamat (1,2 g, 4,46 mmoli) şi TEA (0,9 mL, 6,69 mmoli) la 0°C timp de 10 min. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Apoi s-a adăugat NCS (0,60 g, 4,46 mmoli) şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (300 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură (3 x 200 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 25% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1034.

Etapa H: *Terţ-butil* ((5-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamat

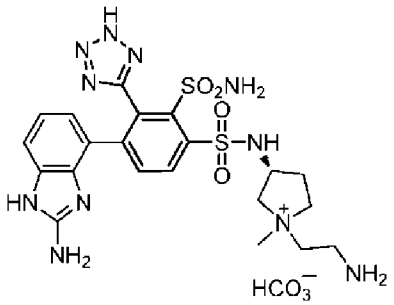
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand *terţ-butil* ((5-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil) carbamat (1,24 g, 1,20 mmol) şi acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,53 g, 3,00 mmoli) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1039.

Etapa I: 4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-1-(1-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil) propan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil* ((5-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamat (0,50 g, 0,48 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 25% B în 9 min; Detector: 254 şi 210 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 539; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (brs, 2H), 6,92 (dd, *J* = 7,7 Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,07 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 5,37 (brs, 2H), 3,57-3,39 (m, 4H), 3,19 (s, 2H).

Exemplul 248

(3*R*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen]sulfonamido}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirolidin-1-iu; metanperoxoat



Etapa A: (*R*)-*terţ*-*butil* (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat

La o soluţie din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (2,50 g, 3,22 mmoli) in THF (40 mL) s-a adăugat NCS (0,86 g, 6,45 mmoli) la temperatura camerei sub azot. Soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. La soluţia rezultată s-a adăugat (*R*)-*terţ*-*butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat (1,48 g, 6,45 mmoli) şi TEA (1,35 mL, 9,67 mmoli) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei sub azot. Soluţia rezultată a fost diluată cu EA (100 mL) şi apoi s-a spălat cu Na_2SO_3 saturat (2 x 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 70% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1003.

Etapa B: Iodură de (3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)etil)-1-metilpirolidin-1-iu

La o soluţie din (*R*)-*terţ*-*butil* (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat (1,20 g, 1,20 mmol) în acetonă (10 mL) s-a adăugat iodmetan (0,68 g, 4,79 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei sub azot. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare. LCMS $[M-I+H]^+$: 1017.

Etapa C: iodură de (3*R*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-(*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirolidin-1-iu

La o soluţie din (3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirolidin-1-iu iodură (1,60 g, 1,40 mmol) în 1.4-dioxan (20 mL) şi apă (5 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,62 g, 3,49 mmoli), $Pd(PPh_3)_4$ (0,32 g, 0,28 mmol) şi Na_2CO_3 (0,44 g, 4,19 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 4 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M-I+H]^+$: 1022.

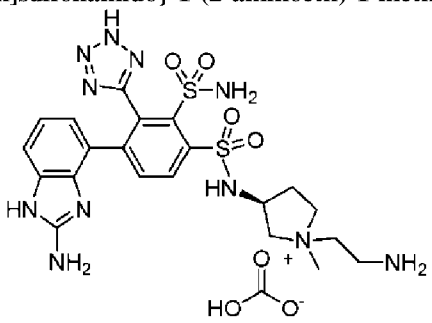
Etapa D: (3*R*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen]sulfonamido}}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirolidin-1-iu; metanperoxoat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (3*R*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirolidin-1-iu iodură (1,40 g, 1,22 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,72 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M - HCO_3^-]^+$: 562; ^1H RMN (400 MHz, DCl): δ 6,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,5H), 4,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,5H), 2,53 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,13-1,97 (m, 1H), 1,97-

1,61 (m, 5H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 1H), 1,19-1,17 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,50-0,27 (m, 1H).

Exemplul 249

(3*S*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen]sulfonamido}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirolidin-1-iu metanperoxoat



Etapa A: (*S*)-*terţ*-butil (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat

La o soluţie din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (2,00 g, 2,58 mmoli) in THF (40 mL) s-a adăugat NCS (0,69 g, 5,16 mmoli) la temperatura camerei sub azot. Soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. La soluţia rezultată s-a adăugat (*S*)-*terţ*-*butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat (1.18 g, 5.16 mmoli) şi TEA (1.10 mL, 7.74 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu EA (100 mL) şi apoi s-a spălat cu Na_2SO_3 saturat (2 x 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1003.

Etapa B: (3*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-(*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirolidin-1-iu iodură

La o soluţie din (*S*)-*terţ*-*butil* (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat (1,20 g, 1,20 mmol) în acetonă (10 mL) s-a adăugat iodmetan (0,68 g, 4,79 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei sub azot. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M-I+H]^+$: 1017.

Etapa C: (3*S*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino-metilpirolidin-1-iu iodură

La o soluţie din (3*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirolidin-1-iu iodură (1,50 g, 1,31 mmol) în 1.4-dioxan (20 mL) şi apă (5 mL) s-au adăugat la temperatura camerei acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,58 g, 3,28 mmoli), $Pd(PPh_3)_4$ (0,30 g, 0,26 mmol) şi Na_2CO_3 (0,42 g, 3,93 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 4 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M]^+$: 1022.

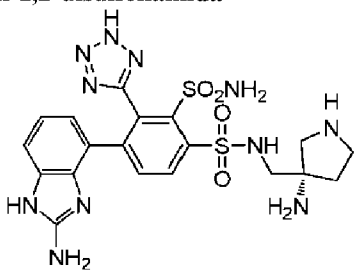
Etapa D: (3*S*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen]sulfonamido}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirolidin-1-iu metanperoxoat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (3*S*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirolidin-1-iu iodură (1,00 g, 0,87 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost

purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 5% B în 2 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,72 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M - HCO_3^-]$^+$: 562; ^{1}H RMN (400 MHz, DCl): δ 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5H), 4,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,97-1,61 (m, 5H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 1H), 1,19-1,15 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,50-0,27 (m, 1H).

Exemplul 250

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 3-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2,0 g, 2,28 mmoli) şi acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (1,62 g, 9,13 mmoli) pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 881.

Etapa B: Acid 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic

La o soluţie agitată din 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) benzen sulfonamidă (1,30 g, 1,48 mmol) in THF (13 mL) s-a adăugat TBAF (1,54 g, 5,90 mmoli) la 0°C. Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost diluat cu EA (100 mL) şi apoi s-a spălat cu $KHSO_4$ saturat apos (5 x 100 mL). Faza organică a fost uscată pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 781.

Etapa C: (*S*)-*terţ-butil*-3-amino-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil sulfonamido) metil(pirolidin-1-carboxilat

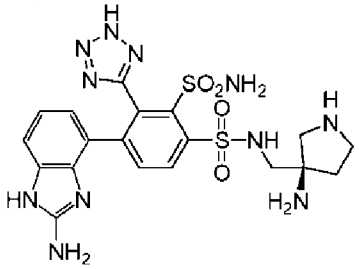
La o soluţie agitată din acid 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonic (0,50 g, 0,64 mmol) in THF (5 mL) s-au adăugat (*R*)-*terţ-butil* 3-amino-3-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (0,28 g, 1,28 mmol) şi TEA (0,27 mL, 1,92 mmol) în baie de gheaţă. Soluţia rezultată a fost degazată sub azot de trei ori şi s-a agitat timp de 15 minute. La soluţia de reacţie s-a adăugat cu incetul NCS (0,17 g, 1,28 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 15°C sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 994.

Etapa D: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ*-*butil*-3-amino-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)metil)pirolidin-1-carboxilat (0 40 g, 0 40 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 534; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,2 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 4H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H).

Exemplul 251

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-*butil*-3-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)metil)pirolidin-1-carboxilat

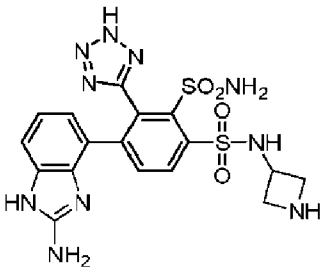
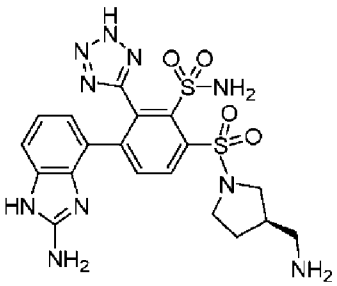
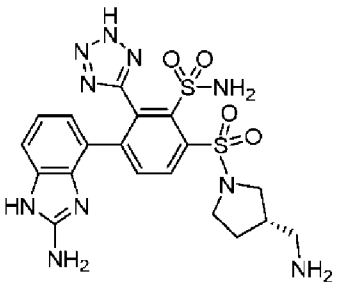
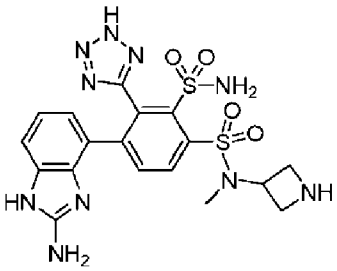
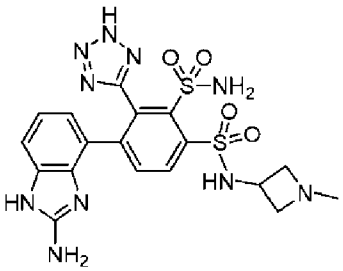
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ*-*butil* 3-amino-3-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (0,21 g, 0,96 mmol) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1] 994.

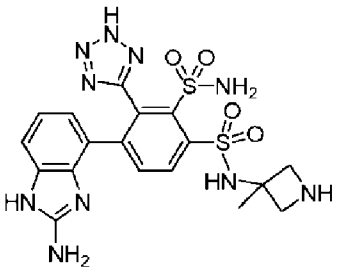
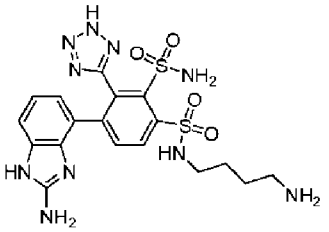
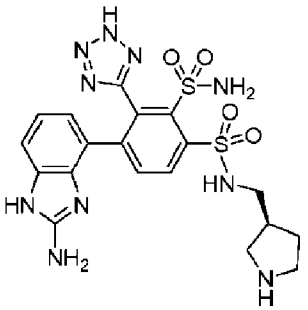
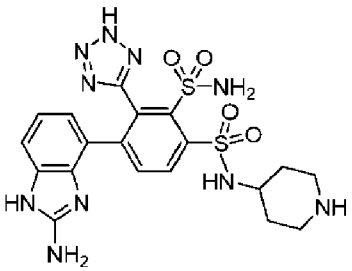
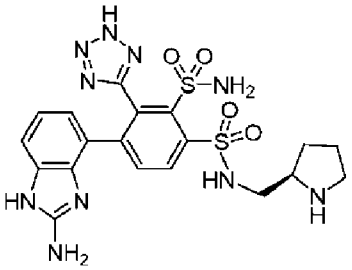
Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

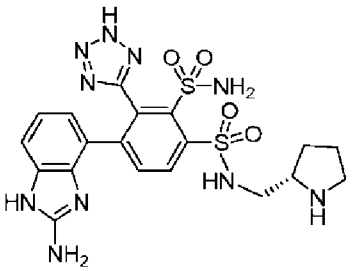
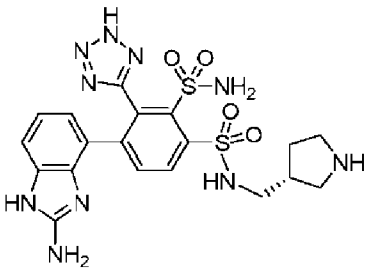
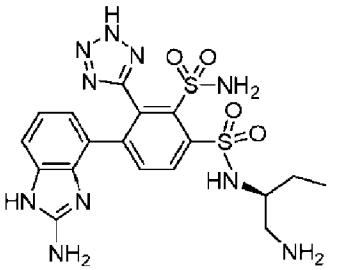
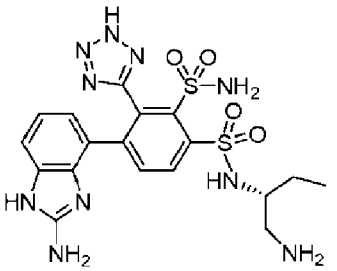
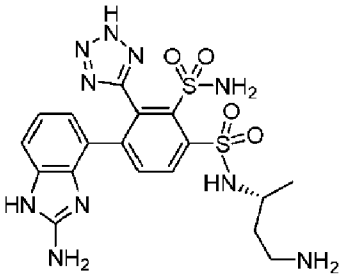
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ*-*butil*-3-amino-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)metil)pirolidin-1-carboxilat pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100A, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 5,81 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 534; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (m 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 4H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H).

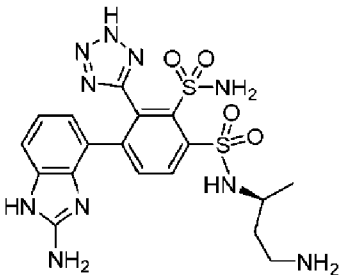
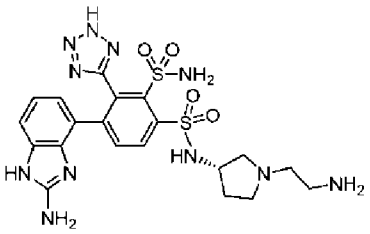
Exemplele 252-268 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 244, pornind de la acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acizii borici sau esterii borici corespunzători şi amine protejate (obişnuit protejate cu Boc) care s-au preparat aşa cum a fost descris aici sau care sunt disponibile din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
252		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(azetidin-3 -il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	491

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS [M+H]+
			
253		(*R*)-3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6-((3-(aminometil)pirolidin-1-il)sulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă	519
254		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N*1-metil-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	519
255		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(azetidin-3-il)-*N*1-metil-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	505
256		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	505
257		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-metilazetidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	505

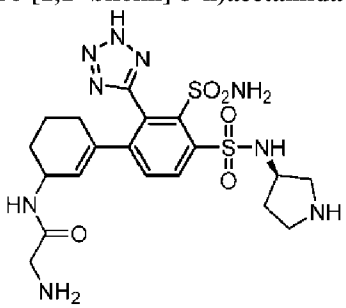
Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS [M+H]+
			
258		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N*1(4-aminobutil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	507
259		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	519
260		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperidin-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	519
261		(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	519
262		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	519

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
			
263		(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	519
264		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	507
265		(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	507
266		(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	507
267		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	507

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
			
268		(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	548

Exemplul 269

2-Amino-*N*-(4'-(*N*-((*R*)-pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-butil-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (5,0 g, 5,21 mmoli) in 1.4-dioxan (12 mL) şi apă (3 mL) s-au adăugat la temperatura camerei Na_2CO_3 (2,76 g, 26,0 mmoli), acid 3-oxociclohex-1-enilboric (4,63 g, 33,07 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (1,20 g, 1,00 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 6 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (150 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 500 mL) şi saramură (3 x 500 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 928.

Etapa B: (3*R*)-*terţ*-*butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-hidroxi-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (3,80 g, 4,09 mmoli) in MeOH (20 mL) s-a adăugat $NaBH_4$ (0,93 g, 24,60 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (150 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 150 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 300 mL) şi saramură (3 x 300 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin

cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 930.

Etapa C: (3*R*)-*terţ*-*butil* 3-(5'-azido-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (3*R*)-*terţ*-*butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-hidroxi-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (2,60 g, 2,80 mmoli) in toluen (15 mL) s-au adăugat DBU (3,80 g, 25,20 mmoli) şi DPPA (4,60 g, 16,77 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 20% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: [M + 1]$^+$: 955.

Etapa D: (3*R*)-*terţ*-*butil*-3-(5'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (3*R*)-*terţ*-*butil* 3-(5'-azido-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (2,0 g, 2,09 mmoli) în THF (9 mL) şi apă (3 mL) s-au adăugat la temperatura camerei trifenilfosfină (0,72 g, 2,7 mmoli) şi hidroxid de potasiu (0,18 g, 3,1 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 20% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 929.

Etapa E: (3*R*)-*terţ*-*butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

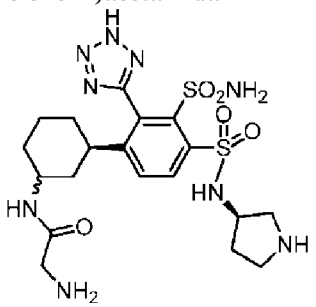
La o soluţie (3*R*)-*terţ*-*butil*-3-(5'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfon-amido)pirolidin-1-carboxilat (1,50 g, 1,61 mmol) in THF (15 mL) s-au adăugat TEA (0,70 mL, 4,84 mmoli), acid 2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetic (0,28 g, 1,61 mmol) şi HATU (1,80 g, 4,80 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1086.

Etapa F: 2-Amino-*N*-(4'-(*N*-((*R*)-pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (3*R*)-*terţ*-*butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (1,40 g, 1,30 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: coloană C18 OBD, 130 Å, 5 µm, 30 mm x 50 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 50 mL/min; Gradient: 5% B până la 17% B în 5 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 526; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,40-3,38 (m, 4H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,57-1,56 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H).

Exemplul 270

2-Amino-*N*-((3*R*)-3-(4-(*N*-((*R*)-pirolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)ciclohexil)acetamidă

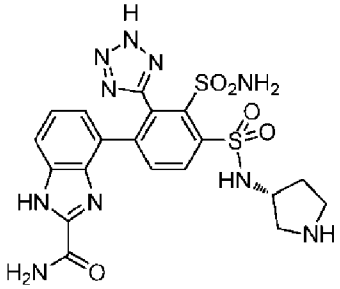


Etapa A: 2-Amino-*N*-((3*R*)-3-(4-(*N*-((*R*)-pirolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)ciclohexil)acetamidă

La o suspensie din 2-amino-*N*-(4'-(*N*-((*R*)-pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil -2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (0,30 g, 0,57 mmol)) în MeOH (15 mL) s-au adăugat PtO_2 (38,9 mg, 0,17 mmol) şi HCl conc. (2,50 mL). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 16 ore sub hidrogen (20 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii :Coloană: Coloană X Bridge BEH130 Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 4% B în 10 min, 4% B până la 15% în 6 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 528; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,59-3,31 (m, 5H), 2,29-2,12 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 6H), 1,60-1,38 (m, 2H), 1,38-1,10 (m, 2H).

Exemplul 271

(*R*)-4-(4-(*N*-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,50 g, 0,52 mmol) şi acid (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,21 g, 1,04 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 993.

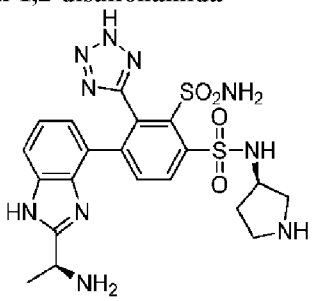
Etapa B: (*R*)-4-(4-(*N*-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il) fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,24 g, 0,24 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 22% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 533; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (brs,

3H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H).

Exemplul 272

4-(2-((*S*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (R)-terţ-butil 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod -3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (1,80 g, 1,88 mmol) in 1.4-dioxan (12 mL) şi apă (3 mL) s-au adăugat 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamină (1,76 g, 7,50 mmoli), Na_2CO_3 (0,56 g, 5,63 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,43 g, 0,36 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 100°C timp de 0,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 940.

Etapa B: (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((*S*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie agitată din (R)-terţ-butil 3-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,55 g, 0,59 mmol) in THF (5 mL) s-au adăugat acid (*S*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic (0,13 g, 0,70 mmol), TEA (0,18 g, 1,76 mmol) şi HATU (0,45 g, 1,17 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 5 ore la temperatura camerei sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat cu EA (50 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1111.

Etapa C: (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

O soluţie din (R)-terţ-butil 3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -3'-((*S*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,45 g, 0,41 mmol) în AcOH (5 mL) a fost agitată la 60°C timp de 30 minute. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1093.

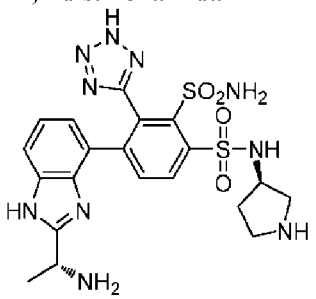
Etapa D: 4-(2-((*S*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((*R*)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,35 g, 0,32 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană:

Coloană X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 10% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M - 1]$^-$: 531; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 4H).

Exemplul 273

4-(2-((*R*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((R)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil*-3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie agitată din (*R*)-*terţ-butil*-3-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,55 g, 0,59 mmol) in THF (5 mL) s-au adăugat acid (*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic (0,11 g, 0,59 mmol), TEA (0,18 g, 1,76 mmol) şi HATU (0,45 g, 1,17 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 5 ore la temperatura camerei sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat in EA (50 mL) şi apoi s-a spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1111.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil*3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*R*)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

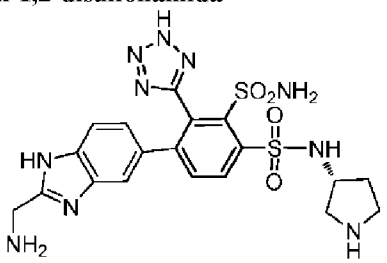
O soluţie din (*R*)-*terţ-butil* 3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -3'-((*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,48 g, 0,43 mmol) în AcOH (5 mL) a fost agitată la 60°C timp de 30 minute. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 1093.

Etapa C: 4-(2-(*R*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*R*)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,38 g, 0,35 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 10% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 533; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 4H).

Exemplul 274

(*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (1,50 g, 1,56 mmol) şi 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamină (0,55 g, 2,34 mmoli), Na_2CO_3 (0,50 g, 4,69 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 940.

Etapa B: (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(3'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din 2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acid acetic (0,22 g, 1,23 mmol) in DMF (15 mL) s-au adăugat (*R*)-*terţ*-*butil* 3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (1,49 mL, 1,17 mmol), HATU (0,53 g, 1,40 mmol) şi DIEA (0,23 g, 1,76 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 80 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (100 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1097.

Etapa C: (*R*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

O soluţie din (R)-*terţ*-*butil* 3-(3'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -4'-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,55 g, 0,50 mmol) in AcOH (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 55°C. Soluţia rezultată a fost diluată cu apă (50 mL) şi apoi a fost extrasă cu EA (3 x 50 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (50 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 70% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1079.

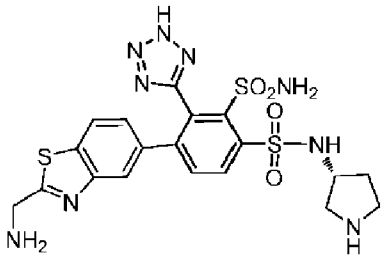
Etapa D: (*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din (*R*)-*terţ*-*butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,38 g, 0,35 mmol) in DCM (6 mL) s-a adăugat TFA (3 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacţie s-a coevaporat cu anisol (3 x 5 mL) sub vid. Produsul brut a fost dizolvat în TFA (10 mL). Soluţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid la sec, apoi a fost dizolvat in EA (30 mL), s-a extras cu HCl apos (1,0 M, 3 x 30 mL). Straturile apoase combinate s-au concentrat sub vid la sec. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii. Coloană: Coloană X Bridge Prep OBD C18 30 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3 + 0,1% NH_3 H_2O), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 30 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 6 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 519; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 +

DCl): δ 8,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,11 (dd, *J*= 8,5 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,36-3,18 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H).

Exemplul 275

(*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (4,10 g, 4,27 mmoli) şi 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amină (2,36 g, 8,54 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 982.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo [*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (3,3 g, 3,36 mmoli) in ACN (40 mL) s-a adăugat $CuBr_2$ (0,90 g, 4,03 mmoli). apoi s-a adăugat în picătură la 0°C *terţ-butil* nitrit (0,55 g, 5,38 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 80 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1045, 1047 (1 : 1).

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo [*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (1,50 g, 1,43 mmol) in DMF (20 mL) s-au adăugat la temperatura camerei *t*-BuXPhos paladiu (II) bifenil-2-amină mesilat (0,46 g, 0,57 mmol) şi $Zn(CN)_2$ (0,51 g, 4,30 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 16 ore la 55°C sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu Na_2CO_3 saturat (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 80 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu $FeSO_4$ saturat apos (3 x 50 mL) şi saramură (2 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA în 40% PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 992.

Etapa D: (*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-(aminometil)benzo[d]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (0,85 g, 0,86 mmol) în MeOH (10 mL) şi EA (5 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2$/C (20% Pd, 0,12 g, 0,86 mmol) la temperatura camerei. Apoi s-au adăugat 4 picături de HCl conc. Amestecul de reacţie a fost degazat de trei ori cu hidrogen şi s-a agitat timp de 16 ore la 25°C sub hidrogen (30 atm). Soluţia rezultată a fost filtrată. Precipitatul a fost spălat cu MeOH (3 x 30 mL). Straturile

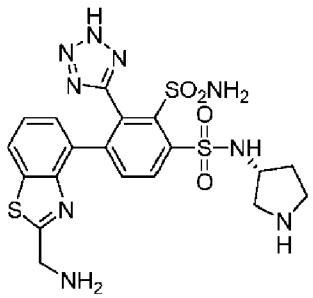
organice combinate au fost concentrate sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat in etapa următoare fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 996.

Etapa E: (*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 274 Etapa D utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (0,70 g, 0,70 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii. Coloană: Coloană XBridge Prep Amidă OBD 19 x 150 mm, 5 µm 13 nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 90% B până la 65% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,43 min. Fracţiile au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 536; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,3 Hz, 1,7 Hz, 1H), 6,70 (brs, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H).

Exemplul 276

(*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil*3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod -3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (3,0 g, 3,13 mmoli) in 1.4-dioxan (30 mL) şi apă (6 mL) s-au adăugat acid (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)boric (1,52 g, 7,81 mmoli), Na_2CO_3 (0,99 g, 9.38 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,72 g, 0,63 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 h sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (70 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 982.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo [*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamidă) pirolidin-1-carboxilat (2,30 g, 2,34 mmoli) in ACN (20 mL) s-au adăugat bromură de cupru (II) (0,63 g, 2,81 mmoli) şi terţ-butil nitrit (0,39 g, 3,75 mmoli) în picătură la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 h sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat sub forma unui solid Compus din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1045, 1047.

Etapa C: *Terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*] tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (1,80 g, 1,72 mmol) in DMSO (8 mL) s-a adăugat la temperatura camerei cianură de cuprur (0,46 g, 5,16 mmoli). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 100°C timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu soluţie saturată apoasă Na_2CO_3 (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 992

Etapa D: (*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat

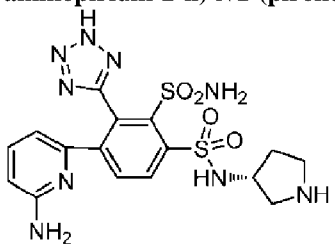
La o soluţie din *terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (0,70 g, 0,71 mmol) în EA (5 mL) şi HCl conc. (2 picături) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20 % greutate, 0,14 g, 0,20 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Amestecul de reacţie a fost agitat la 25°C timp de 16 ore sub hidrogen (20 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa E: (*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,30 g, 0,30 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană X Bridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 536; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,35-3,24 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H).

Exemplul 277

(*R*)-4-(6-aminopiridin-2-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,50 g, 0,52 mmol) şi acid (6-brompiridin-2-il)boric (0,21 g, 1,04 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 989, 991 (1 : 1).

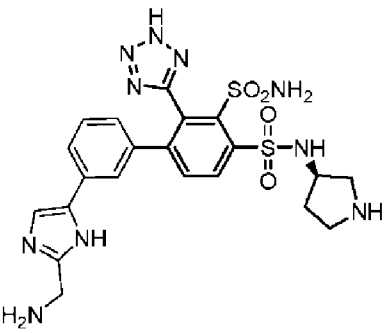
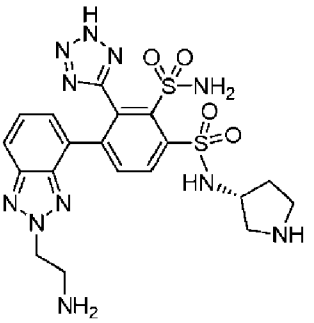
Etapa B: (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

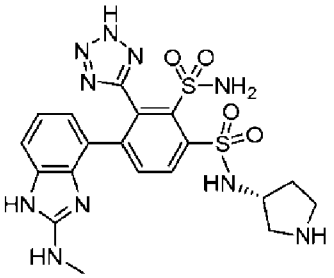
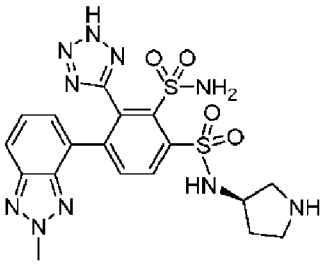
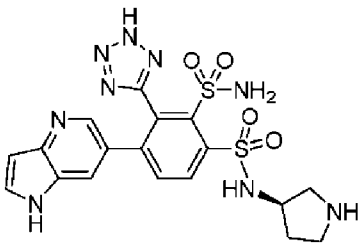
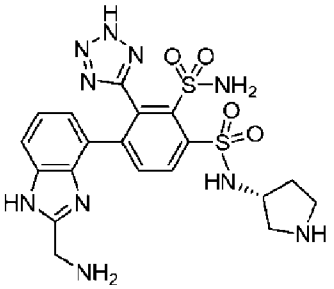
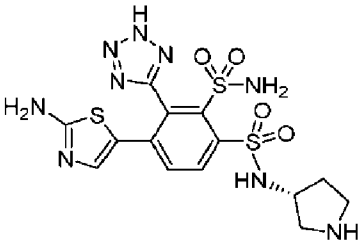
La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,30 g, 0,30 mmol) in 1.4-dioxan (3 mL) s-au adăugat terţ-butil carbamat (0,07 g, 0,61 mmol), Brettphos Pd G 3 (0,06 g, 0,06 mmol) şi K_3PO_4 (0,19 g, 0,91 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da (*R*)-*terţ-butil*3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((*terţ*-butoxicarbonil)amino) piridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 1026.

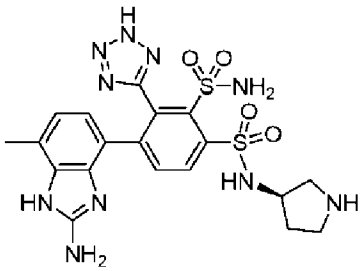
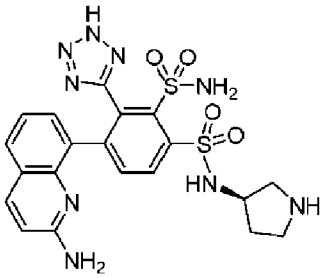
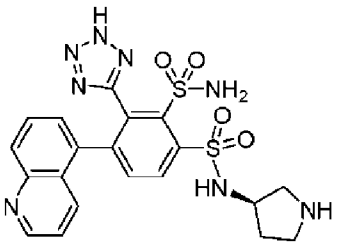
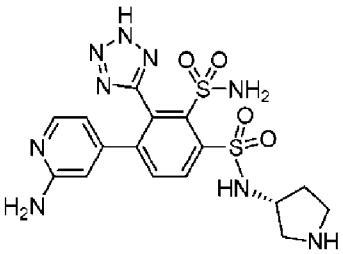
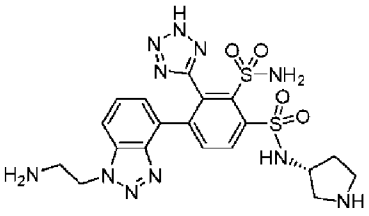
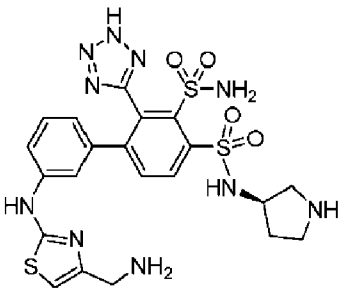
Etapa C: (*R*)-4-(6-aminopiridin-2-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

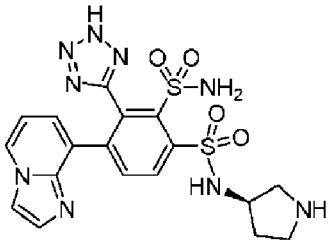
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,18 g, 0,18 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană X Bridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 5% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 466; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (brs, 3H), 6,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,93 (brs, 2H), 5,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H).

Exemplele 278-291 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 277, pornind de la (*R*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale. in cazul in care intermediarii acid boric sau ester boric au amine protejate cu Boc, grupările Boc au fost îndepărtate în timpul deprotejării finale cu TFA a grupărilor PMB aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
278		(*R*)-3'-(2-(aminometil)-1*H*-imidazol-5-il)-*N*4-(pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	544	545
279		(*R*)-4-(2-(2-aminoetil)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	533	534

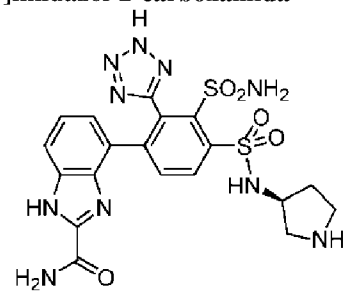
Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
280		(*R*)-4-(2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	518	519
281		(*R*)-4-(2-metil-2*H*-benzo[*d*][1,2,3] triazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	504	505
282		(*R*)-*N*1-(pirolidin-3-il)-4-(1*H*-pirolo [3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	489	490
283		(*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	518	519
284		(*R*)-4-(2-aminotiazol-5-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	471	472
285		(*R*)-4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	518	519

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
				
286		(*R*)-4-(2-aminochinolin-8-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	515	516
287		(*R*)-*N*1-(pirolidin-3-il)-4-(chinolin-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	500	501
288		(*R*)-4-(2-aminopiridin-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	465	466
289		(*R*)-4-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	533	534
290		(*R*)-3'-((4-(aminometil)tiazol-2-il) amino)-*N*4-(pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	576	577

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
291		(*R*)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	489	490

Exemplul 292

(*S*)-4-(4-(*N*-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamidă



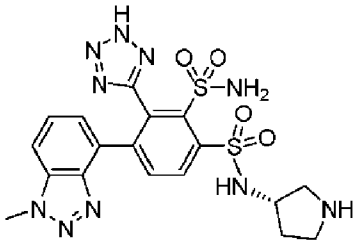
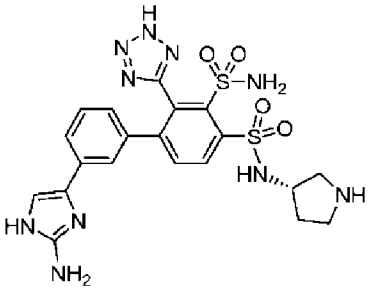
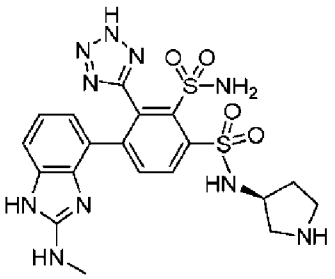
Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (*S*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,60 g, 0,63 mmol) in 1.4-dioxan (5 mL) şi apă (1 mL) s-a adăugat acid (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,26 g, 1,25 mmol), Na_2CO_3 (0,23 g, 2,19 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,14 g, 0,13 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 3% în EA. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 993.

Etapa B: (*S*)-4-(4-(*N*-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il) fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamidă

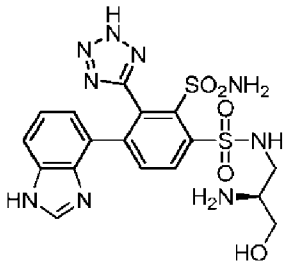
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ-butil*-3 -(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,20 g, 0,20 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 533; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (brs, 3H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H).

Exemplele 293-295 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 292, pornind de la (*S*)-*terţ-butil* 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
293		(*S*)-4-(1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3] triazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	504	505
294		(*S*)-3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-(pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	530	529 [M - 1]$^-$
295		(*S*)-4-(2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	518	519

Exemplul 296

(*S*)-N^1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-*terț-butil* (1-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi-propan-2-il)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*S*)-*terț-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (1,1 g, 1,14 mmol) şi acid (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,37 g, 2,30 mmoli) pentru a da compusul din titlu: LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 954.

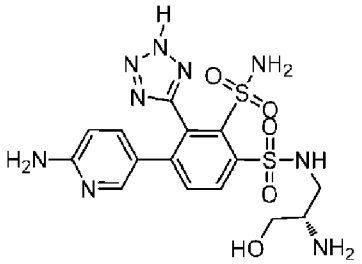
Etapa B: (*S*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*S*)-*terț-butil* (1-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (0,64 g,

0,67 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost dizolvat în TFA (4 mL). Soluţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: X Bridge C18, 19 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă (0,05% NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 30% B până la 70%B în 10 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 8,25 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 494; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,77 (brs, 3H), 7,28 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 3H).

Exemplul 297

(*S*)-*N*^{1}-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)=sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi-propan-2-il)carbamat

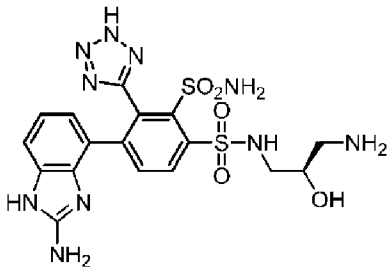
La un amestec din (*S*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod -3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il) carbamat (0,80 g, 0,83 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,46 g, 2,08 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,20 g, 0,17 mmol) in 1.4-dioxan (10 mL) s-a adăugat o soluţie din Na_2CO_3 (0,27 g, 2,49 mmoli) în apă (2,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 12 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (150 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluand cu MeOH 10% in EA pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 930.

Etapa B: (*S*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi/benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi/propan-2-il) carbamat (0,61 g, 0,66 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 A, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 2% B până la 20% B în 10 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 8,3 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 470; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (brs, 3H), 6,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (brs, 2H), 5,29 (brs, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,21-3,01 (m, 3H).

Exemplul 298

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat

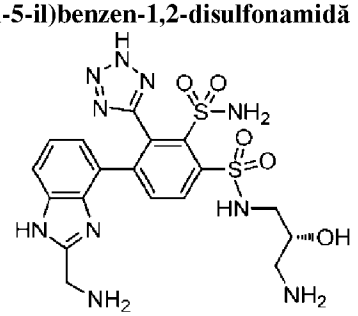
La o soluţie agitată din (R)-terţ-butil (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat (1,0 g, 1,00 mmol) in 1.4-dioxan (5 mL) şi apă (1 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,37 g, 2,10 mmoli), Na_2CO_3 (0,33 g, 3,10 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,12 g, 0,10 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 12 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 5% în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 969.

Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)- 2-hidroxipropil)carbamat (0,55 g, 0,57 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 35% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,8 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 509; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H), 7,33 (dd, *J*= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,16-3,92 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 3H), 2,98-2,80 (m, 1H).

Exemplul 299

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil) -1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il) -3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *Terţ-butil-N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamat

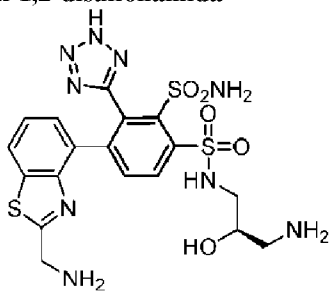
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat (0,70 g, 0,73 mmol) şi *terţ-butil* ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-2-il)metil)carbamat (0,53 g, 1,48 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1083.

Etapa B: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa *C*, utilizand *terţ-butil-N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamat (0,60 g, 0,55 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: X bridge C18, 19 x 150 mm; Fază mobilă: ACN în apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), 5%-30% în 7 min; Detector: UV 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 523; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H).

Exemplul 300

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (2,0 g, 2,08 mmoli) şi acid (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)boric (1,01 g, 5,19 mmoli): LCMS $[M + 1]^+$: 986.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo [*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 275, Etapa B, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (1,37 g, 1,39 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1049, 1051 (1 : 1).

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo [*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 275, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,86 g, 0,82 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa D: (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat

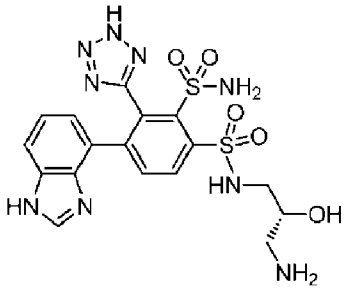
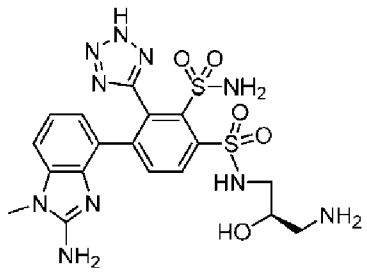
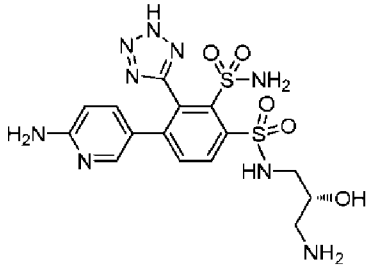
La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,60 g, 0,60 mmol) în EA (4 mL) şi MeOH (8 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20% Pd, 0,40 g, 0,60 mmol) la temperatura camerei. Apoi s-au adăugat 4 picături de HCl conc.

Amestecul de reacţie a fost degazat de trei ori cu hidrogen şi s-a agitat timp de 16 ore la 25°C sub hidrogen (circa 30 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat şi precipitatul a fost spălat cu MeOH (3 x 20 mL). Straturile organice combinate s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1000.

Etapa E: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

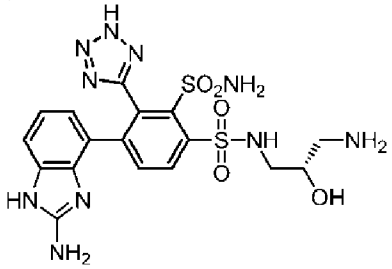
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 274, Etapa D, utilizand (*R*)-*terţ*-*butil* (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,55 g, 0,55 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii. Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 10 min; Detector: 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 540; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,02 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J*= 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,31 (brs, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H).

Exemplele 301-303 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 298, pornind de la (*R*)-*terţ*-*butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire	LC/MS $[M+H]^+$
301		(*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-di sulfonamidă	494
302		(*R*)-4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	523
303		(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	470

Exemplul 304

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2- hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat

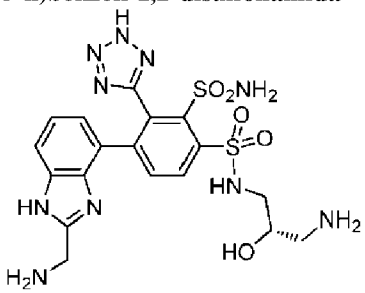
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 298, Etapa A, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3 -(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (1,00 g, 1,00 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 969.

Etapa B: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 35% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 509; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H), 7,33 (dd, *J*= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 4,16-3,92 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 3H), 2,98-2,82 (m, 1H).

Exemplul 305

(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil) -1*H*-benzo[*d*]imidazol -4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *Terţ-butil*-*N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*S*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzo-diazol-2-il]metil}carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,56 g, 0,58 mmol) şi *terţ-butil* ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo [*d*]imidazol-2-il)metil)carbamat (0,52 g, 1,45 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 1083.

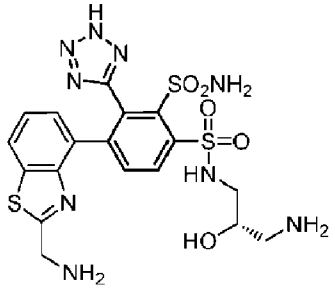
Etapa B : (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil*-N-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*S*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-

tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamat (0,5 g, 0,46 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: X bridge C18, 19 x 150 mm; Fază mobilă: ACN în apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), 5%-30% în 7 min; Detector: UV 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 523; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H).

Exemplul 306

(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[d]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi propil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (2,00 g, 2,08 mmoli) şi acid (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)boric (1,01 g, 5,19 mmoli): LCMS $[M + 1]^+$: 986.

Etapa B: (*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo [*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 275, Etapa B, utilizand (*S*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (1,50 g, 1,52 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1049, 1051 (1:1).

Etapa C: (*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo [*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 275, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,98 g, 0,93 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa D: (*S*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat

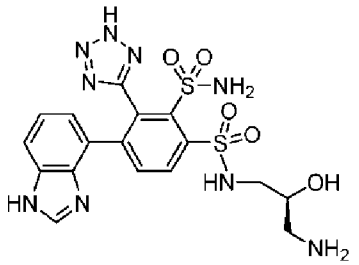
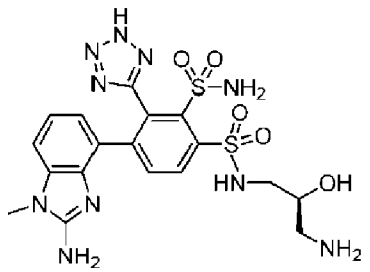
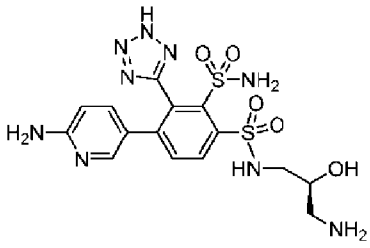
La o soluţie din (*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,60 g, 0,60 mmol) în EA (4 mL) şi MeOH (8 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20% Pd, 0,40 g, 0,60 mmol) la temperatura camerei. Apoi s-au adăugat 4 picături de HCl conc. Amestecul de reacţie a fost degazat de trei ori cu hidrogen şi s-a agitat timp de 16 ore la 25°C sub hidrogen (circa 30 atm.). Amestecul rezultat a fost filtrat şi precipitatul a fost spălat cu MeOH (3 x 20 mL). Straturile organice combinate s-au concentrat sub vid pentru a da (*S*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxi-

benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat sub forma unui solid care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 1000.

Etapa E: (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

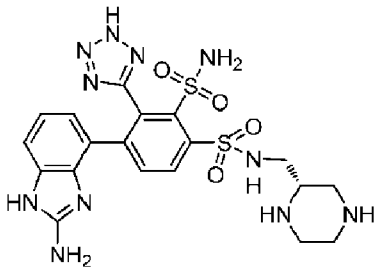
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 274, Etapa D, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,58 g, 0,57 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii. Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 30% B în 10 min; Detector: 254 nm. Fracţiile au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 540; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,94-7,78 (m, 2H), 7,02 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J*= 7,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,51-5,45 (brs, 5H), 4,04 (s, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H).

Exemplele 307-309 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 299, pornind de la (*S*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS [M+H]$^+$
307		(*S*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benzen-1,2-disulfonamidă	494
308		(*S*)-4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	523
309		(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	470

Exemplul 310

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A:(*S*)-di-*terţ-butil* 2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilat

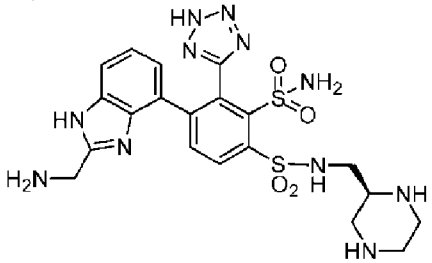
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*S*)-di-*terţ-butil*-2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat (1,00 g, 0,92 mmol) şi acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,41 g, 2,30 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 1094.

Etapa B: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*S*)-di-*terţ-butil*-2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilat (0,70 g, 0,64 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 5 mmol/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 534; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (brs, 3H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,15 (brs, 2H), 6,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 5H), 2,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,69-2,53 (m, 1H).

Exemplul 311

(*S*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (2*S*)-di-*terţ-butil*-2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-2*H*- tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat

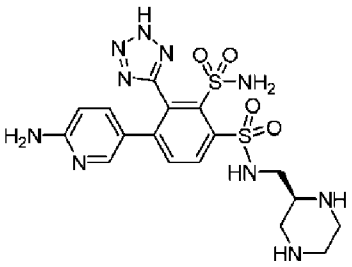
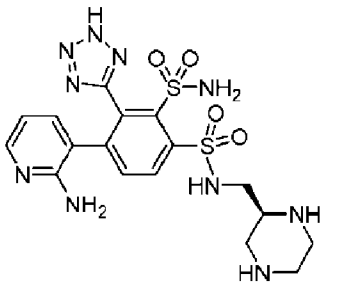
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (2*S*)-di-*terţ-butil*-2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4- dicarboxilat (0,50 g, 0,46 mmol) şi terţ-butil ((4-(5,5-dimetil -1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamat (0,66 g, 1,84 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 1208.

Etapa B: (*S*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-il metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (2*S*)-di-*terţ-butil*-2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat (0,3 g, 0,25 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge

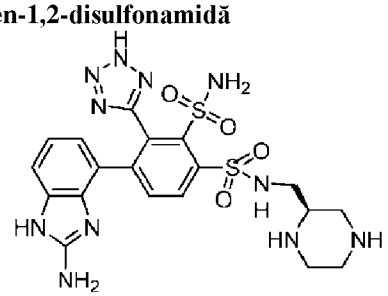
Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 25% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu LCMS $[M + 1]^+$: 548; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (t, *J*= 7,9 Hz, 1H), 6,30 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,22-2,80 (m, 5H), 2,71-2,67 (m, 2H); 2,55-2,51 (m, 2H).

Exemplele 312-313 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 310, pornind de la (*S*)-di-*terţ-butil* 2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
312		(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	494	495
313		(*S*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	494	495

Exemplul 314

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-di-*terţ*-butil 2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilat

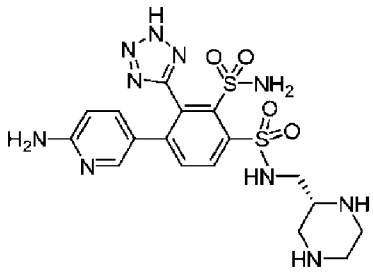
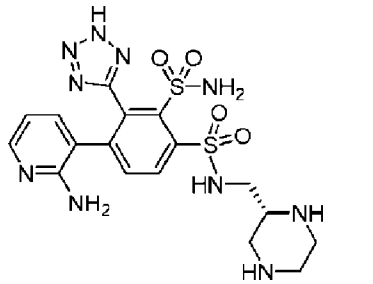
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-di-*terţ-butil*-2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat (1,00 g, 0,92 mmol) şi acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,33 g, 1,84 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1094.

Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-di-*terţ-butil*-2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfon-

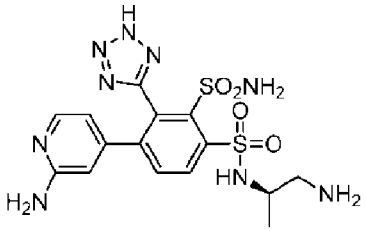
amido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilat (0,60 g, 0,55 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 5 mmol/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 534; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,50 (brs, 3H), 6,90 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,15 (brs, 2H), 6,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 3H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H).

Exemplele 315-316 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 314, pornind de la (*R*)-di-*terţ-butil* 2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
315		(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	494	495
316		(*R*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	494	495

Exemplul 317

(*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A:(*R*)-benzil(2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propil(carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-benzil2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (0,70 g, 0,71 mmol) şi 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,39 g, 1,78 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 948.

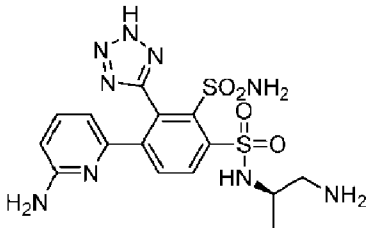
Etapa B: (*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din (*R*)-benzil(2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (0,40 g, 0,42

mmol) în TFA (5 mL) a fost agitată la 80°C timp de 3 ore. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: X Bridge Prep C18, 19 mm x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 20% B în 6 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 454; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (dd, *J*= 6,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 318

(*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (0,65 g, 0,66 mmol) şi acid (6-brompiridin-2-il)boric (0,13 g, 0,66 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1011, 1013.

Etapa B: (*R*)-benzil (2-(4-(6-aminopiridin-2-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil) carbamat

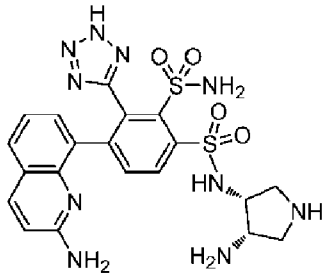
La o soluţie din (*R*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)-carbamat (0,20 g, 0,15 mmol) in 1.4-dioxan (2 mL) s-a adăugat 2,2,2-trifluoracetamidă (0,08 g, 0,74 mmol), iodură de cupru(I) (14,11 mg, 0,07 mmol), Cs_2CO_3 (0,15 g, 0,45 mmol) şi *N*1,*N*2-dimetiletan-1,2-diamină (13,07 mg, 0,15 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 948.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din (*R*)-benzil(2-(4-(6-aminopiridin-2-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (0,12 g, 0,13 mmol) în TFA (3 mL) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 5,51 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 454; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,26 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,19 (brs, 3H), 6,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,25 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 5,88 (brs, 2H), 5,49 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 3,61-3,51 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Exemplul 319

N^1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(2-aminochinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (3*R*,4*S*)-*terţ*-butil-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-((4-metoxibenzil)amino)chinolin-8-il)fenil-sulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat

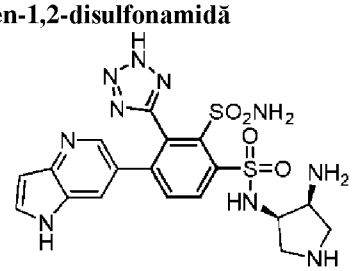
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat (0,45 g, 0,42 mmol) şi acid (2-((4-metoxibenzil) amino)chinolin-8-il)boric (0,15 g, 0,50 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1211.

Etapa B: N^1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(2-aminochinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-((4-metoxibenzil)amino)chinolin-8-il)fenil-sulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat (0,29 g, 0,24 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: X Bridge C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 7% B până la 30% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 531; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 6,32 (brs, 2 H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,52-3,23 (m, 4H), 2,90-2,83 (m, 1H).

Exemplul 320

***N*1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-6-il-3-(2H -tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-6-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat (0,80 g, 0,74 mmol) şi acid (1*H*-pirolo[3,2-*b*] piridin-6-il)boric (0.27 g, 1.64 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1065.

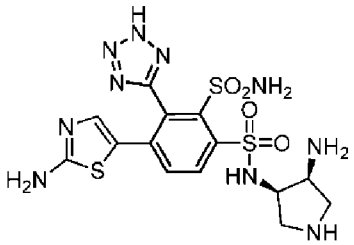
Etapa B: *N*1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 274, Etapa D, (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-6-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat (0,49 g, 0,46 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fază

mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 6% B până la 22% B în 9 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 505; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,42 (s, 1H), 8,27 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,76 (m, 2H), 7,58 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 6,45-6,41 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 3H), 2,79-2,74 (m, 1H).

Exemplul 321

N^1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(2-aminotiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (3*R*,4*S*)-*terţ*-butil-3-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxi carbonil)amino) pirolidin-1-carboxilat

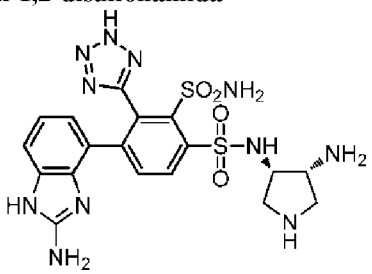
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (3*R*,4*S*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat (0,80 g, 0,74 mmol) şi terţ-butil (5-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamat (0,36 g, 1,12 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1147.

Etapa B: *N*1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(2-aminotiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 274, Etapa D, utilizand (3*R*,4*S*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terţ*-butoxi carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat (0,56 g, 0,54 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep Amidă OBD 19 x 150 mm, 5 µm 13 nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 90% B până la 60% B în 10 min; Detector: 254 nm. Fracţiile au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 487; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + DCl): δ 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 3H), 2,80-2,76 (m, 1H).

Exemplul 322

4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (3*S*,4*R*)-*terţ-butil* 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (3*R*,4*S*)-*terţ-butil* 3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfon-amido)pirolidin-1-carboxilat (9,50 g, 8,60 mmoli) in 1.4-dioxan (100 mL) şi apă (25 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (3,79 g, 21,4 mmoli), Na_2CO_3 (2,72 g, 25,7

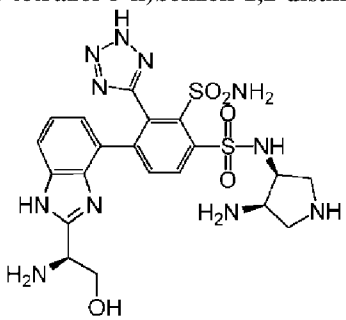
mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (1,98 g, 1,70 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 80% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1114.

Etapa B: 4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 274, Etapa D, (3*S*,4*R*)-*terţ-butil*-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benziloxi)carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat (5,80 g, 5,20 mmoli) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Atlantis Prep C18 Coloană, Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3; Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 100 mL/min; Gradient: 5% B până la 5% B în 5 min, 5% B până la 20% B în 15 min; Detector: 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 520; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 7,7 Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,13 (brs, 2H), 6,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,79 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,52 (q, *J*= 6,2 Hz, 1H), 3,30-3,21 (m, 3H), 2,94-2,82 (m, 1H).

Exemplul 323

4-(2-((*S*)-1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (3*R*,4*S*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie din (3*R*,4*S*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (2,0 g, 1,80 mmol) in 1,4-dioxan (12 mL) şi apă (3 mL) s-au adăugat la temperatura camerei 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)enzene-1,2-diamină (1,67 g, 7,21 mmoli), Na_2CO_3 (0,57 g, 5,41 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,42 g, 0,36 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 100°C timp de 0,5 oră sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $([M + 1]^+$: 1089.

Etapa B: (3*S*,4*R*)-*terţ-butil* 3-(2'-amino-3'-((*R*)-3-(benziloxi)-2-((*terţ*-butoxi carbonil)amino)propanamido)-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-4-(((benziloxi) carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat

La o soluţie agitată din (3*R*,4*S*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,75 g, 0,69 mmol) in THF (7 mL) s-au adăugat la 0°C acid (*R*)-3-(benziloxi)-2-((*terţ*-butoxicarbonil) amino) propanoic (0,22 g, 0,76 mmol), HATU (0,52 g,

1,38 mmol), TEA (0,29 mL, 2,07 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 3 ore la 50°C sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]+: 1366.

Etapa C: (3*S*,4*R*)-*terţ*-butil-3-(4-(2-((*S*)-2-(benziloxi)-1-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benziloxi)carbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat

O soluţie din (3*S*,4*R*)-*terţ*-butil-3-(2'-amino-3'-((*R*)-3-(benziloxi)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-4-(((benziloxi)carbonil) amino) pirolidin-1-carboxilat (0,70 g, 0,51 mmol) în AcOH (8 mL) a fost agitată la 60°C timp de 30 minute. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da *(3S,4R)-terţ-butil-3*-(4-(2-((*S*)-2-(benziloxi)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benziloxi)carbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat sub forma unui solid care a fost utilizat in etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1348.

Etapa D: (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-amino-4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

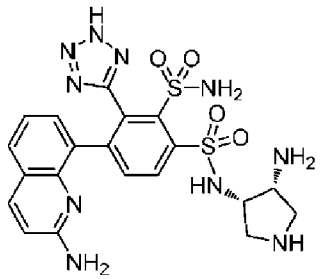
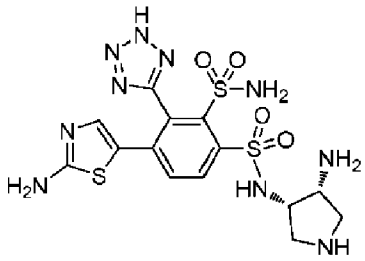
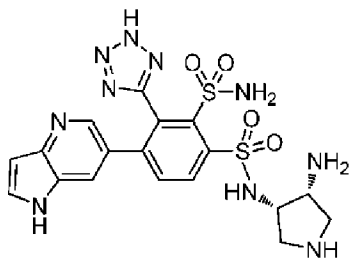
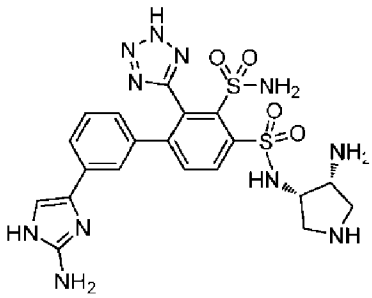
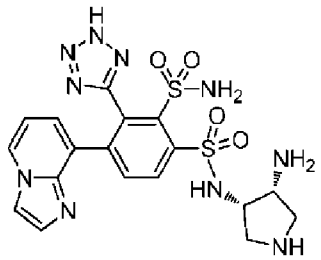
La o soluţie din (3*S*,4*R*)-*terţ*-*butil* 3-(4-(2-((*S*)-2-(benziloxi)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benziloxi) carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat (0,55 g, 0,48 mmol) in MeOH (7 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2$/C (20% Pd, 0,8 g, 1,05 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu hidrogen de trei ori. Amestecul a fost agitat timp de trei zile sub hidrogen la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1124.

Etapa E: 4-(2-((*S*)-1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-amino pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-amino-4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,30 g, 0,27 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Shield RP18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 1% B până la 23% B în 16 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 14,0 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 4-(2-((*S*)-1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 564; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,22 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 2H).

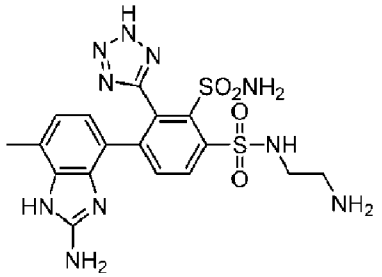
Exemplele 324-328 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 323, pornind de la (3*R*,4*S*)-*terţ*-*butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	**Structură**	**Denumire chimică**	**LC/MS $[M+H]^+$**
324		*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(2-aminochinolin-8-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	531

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
			
325		*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3 -il)-4-(2-aminotiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	487
326		*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3 -il)-4-(1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	505
327		3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	546
328		*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	505

Exemplul 329

4-(2-Amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: Terţ-butil (2-(4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat

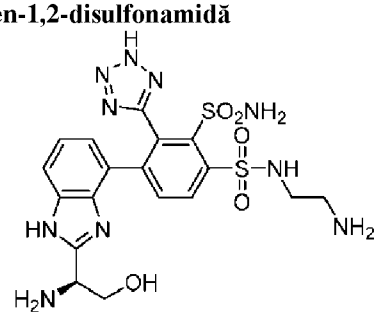
La o soluţie din terţ-butil (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (0,9 g, 0,96 mmol) in 1,4-dioxan (6 mL) şi apă (2 mL) s-a adăugat acid (2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,33 g, 1,73 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 g, 0,15 mmol), Na_2CO_3 (0,31 g, 2,89 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 100°C timp de 50 minute. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (30 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 30 mL) şi saramură (3 x 30 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 10% în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-(4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil) carbamat sub forma unui solid: $[M + 1]^+$: 953.

Etapa B : 4-(2-Amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil* (2-(4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (0,50 g, 0,53 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm: Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 493; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,17 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 6,03 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

Exemplul 330

(*S*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (1-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il) amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamat

La o soluţie agitată din 2',3'-diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă (2,0 g, 2,34 mmoli) în DCM (20 mL) s-a adăugat acid (*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoic (0,53 g, 2,57 mmoli), HATU (1,78 g, 4,67 mmol), TEA (0,98 mL, 7,01 mmoli). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul a fost agitat timp de 5 ore la temperatura camerei sub azot.

Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu DCM (3 x 200 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1043.

Etapa B:(*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-2-il)-2-hidroxietil)carbamat

O soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (1-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamat (2,0 g, 1,92 mmol) în AcOH a fost agitată la 60°C timp de 30 min. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1025.

Etapa C: Acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terţ*-butoxi-carbonil)amino)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic

La o soluţie agitată din (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil) sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-hidroxietil)carbamat (1,50 g, 1,50 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat TBAF (1,90 g, 6 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu EA (100 mL), s-a spălat cu $KHSO_4$ saturat apos (5 x 100 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 925.

Etapa D: *Terţ-butil-N*-[(1*S*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamat

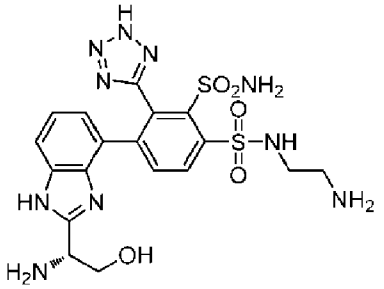
La o soluţie agitată din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,50 g, 0,54 mmol) s-a adăugat *terţ-butil* (2-aminoetil)carbamat (0,17 g, 1,10 mmol), TEA (0,22 mL, 1,60 mmol) la 0°C timp de 10 minute. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori, apoi la amestec s-a adăugat NCS (0,15 g, 1,10 mmol). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat cu EA (50 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 75% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1083.

Etapa E: (*S*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil) -3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil*-N-[(1*S*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamat (0,50 g, 0,46 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 10 min; Detector: 254 şi 220 nm;. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 523; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,33-7,14 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,46 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 3,20 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 331

(*R*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il) -*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *Terţ-butil*-N-[(1*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] carbamoil}-2-(benziloxi)etil]carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 274, Etapa D, utilizand *terţ-butil* (2-(2',3'-diamino-3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil) carbamat şi acid (*S*)-3-(benziloxi)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 1191.

Etapa B: *Terţ*-butil-*N*-[(1*R*)-2-(benziloxi)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil] sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]etil]carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 323, Etapa C, utilizand *terţ-butil-N*-[(1*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil) metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] carbamoil}-2-(benziloxi)etil]carbamat pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1173.

Etapa C: *Terţ*-butil-N-[(1*R*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamat

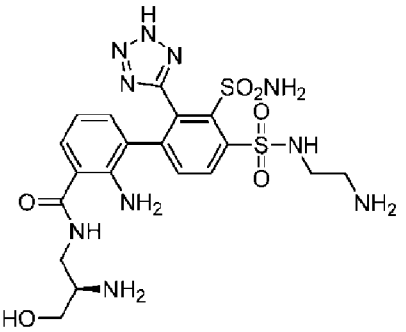
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 323, Etapa D, utilizand *terţ-butil-N*-[(1*R*)-2-(benziloxi)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil) metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]etil]carbamat pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1083.

Etapa D: (*R*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil-N*-[(1*R*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraaza-biciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamat pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 523; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,69 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Exemplul 332

(*R*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Etapa A: Metil-2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (0,85 g, 0,91 mmol) in 1,4-dioxan (6 mL) şi apă (1,5 mL) la temperatura camerei s-au adăugat $Pd(PPh_3)_4$ (0,21 g, 0,18 mmol), metil 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoat (0,76 g, 2,73 mmoli, preparat urmand detaliile descrise in Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22: 3327-3331) şi Na_2CO_3 (0,29 g, 2,73 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C şi s-a agitat timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da metil-2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)-amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 957.

Etapa B: Acid 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic

La o soluţie agitată din metil-2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat (0,6 g, 0,63 mmol) in THF (3 mL) şi MeOH (3 mL) s-a adăugat NaOH (0,40 g, 10 mmoli) la temperatura camerei. Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 16 ore. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustat la 4 cu HCl (20%). Amestecul a fost filtrat. Filtratul a fost spălat cu apă pentru a da acid 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 943.

Etapa C: Benzil-*N*-[(2*R*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil]formamido}-3-hidroxipropan-2-il]carbamat

La o soluţie din acid 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2- ((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic (0,48 g, 0,51 mmol) in DMF (5 mL) s-au adăugat (*R*)-benzil (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (0,23 g, 1,02 mmol), HATU (0,39 g, 1,02 mmol) şi DIEA (0,13 g, 1,02 mmol) cu agitare la 0°C. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul rezultat a fost încălzit la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 67% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1149.

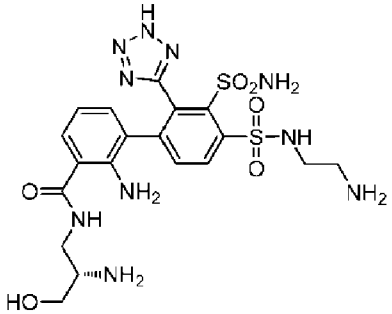
Etapa D: (*R*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand benzil *N*-[(2*R*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil) metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-

butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] formamido}-3-hidroxipropan-2-il]carbamat (0,29 g, 0,25 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 x 250 mm; 0°C Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 3% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 5,6 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu : LCMS [M + 1]$^+$: 555; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*= 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 3,82 (dd, *J*= 11,6 Hz, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,6 Hz, 6,0 Hz" 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,18 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 333

(*S*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Etapa A: *Terţ*-butil *N*-[(2*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-{2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il}fenil)fenil]formamido}-3-hidroxipropan-2-il] carbamat

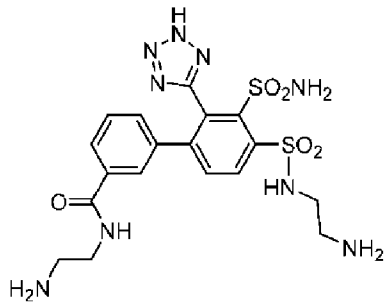
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 332, Etapa C, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamat pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1115.

Etapa B: (*S*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil N*-[(2*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil) metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-{2-[(4-metoxifenil) metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il}fenil)fenil]formamido}-3-hidroxipropan-2-il]carbamat pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 555; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,65 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 3H), 3,53-3,40 (m, 3H), 3,19-3,18 (m, 2H).

Exemplul 334

***N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă**



Etapa A: Metil-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxi-carbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat

La o soluţie din terţ-butil (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2- (4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (0,6 g, 0,64 mmol) in 1, 4-dioxan (20 mL) şi apă (7 mL) s-au adăugat la temperatura camerei $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,13 mmol), acid (3-(metoxicarbonil)fenil)boric (0,35 g, 1,93 mmol, preparat urmand detaliile descrise in Organic Letters, 2006, 8: 305-307) şi Na_2CO_3 (0,20 g, 1,93 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 942.

Etapa B: acid 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxi-carbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic

La o soluţie agitată din metil 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat (0,5 g, 0,53 mmol) in THF (5 mL) şi MeOH (5 mL) la temperatura camerei s-a adăugat soluţie apoasă de LiOH (1 M) (5 mL, 5,00 mmoli). Soluţia a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei de reacţie a fost ajustată la 4 cu HCl apos (20%). Amestecul rezultat a fost filtrat. Precipitatul a fost spălat cu apă şi s-a uscat intr-o etuvă pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 928.

Etapa C: *Terţ-butil*-*N*-[2-({[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-1-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1{3}-oxidan] sulfinil}amino)etil]carbamat

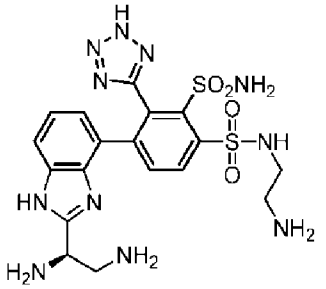
La o soluţie agitată din 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic acid (0,2 g, 0,22 mmol), HATU (0,12 g, 0,32 mmol) şi *terţ-butil* (2-aminoetil)carbamat (0,14 g, 0,86 mmol) in DMF (2 mL) s-a adăugat DIEA (0,06 mL, 0,32 mmol) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Soluţia a fost agitată la 0°C timp de 4 ore sub azot. Soluţia rezultată a fost diluată cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 45% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1070.

Etapa D: *N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil-N*-[2-({[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1{3}-oxidane]sulfinil} amino)etil]carbamat (0,2 g, 0,20 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep, 100 A, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (0,05% TFA), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; Detector: 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 510; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,58 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 4H).

Exemplul 335

(*R*)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *Terţ-butil* (2-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat

La o soluţie din 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamină (2,51 g, 10,71 mmoli, preparat aşa cum a fost descris în WO2006/005915 sau disponibilă comercial) în 1,4-dioxan (25 mL) şi apă (12 mL) s-au adăugat la temperatura camerei Na_2CO_3 (1,70 g, 16,06 mmoli), *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N* bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat (5,00 g, 5,35 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,62 g, 0,54 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 250 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 500 mL) şi saramură (3 x 500 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 65% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 914.

Etapa B: *Terţ-butil-N*-{2-[(4-{2-amino-3-[(2*R*)-2,3-bis({[(terţ-butoxi)carbonil]amino})propanamido]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil] sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen)sulfonamido]etil}carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)etil) carbamat (1,10 g, 1,20 mmol) in THF (15 mL) s-au adăugat la 0°C timp de 10 minute (*R*)-2,3-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic acid (0,55 g, 1,8 mmol), TEA (0,5 mL, 3,60 mmoli) şi HATU (1,60 g, 4,21 mmoli). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (100 mL) şi s-a spălat cu apă (3 x 40 mL) şi saramură (40 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1200.

aEtapa C: *Terţ-butil N*-[(2*R*)-2-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metillsulfamoil]-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonillamino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{[(terţ-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamat

O soluţie din terţ-butil-N-{ 2-[(4-{2-amino-3-[(2*R*)-2,3-bis({ [(terţ-butoxi) carbonil]amino})propanamido]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] benzen)sulfonamido]etil}carbamat (1,10 g, 0,92 mmol) în AcOH (10 mL) a fost agitată timp de 0,5 oră la 60°C. Solventul a fost îndepărtat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1182.

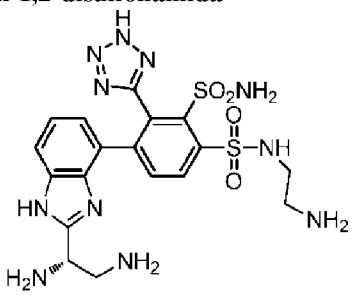
Etapa D: (*R*)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din *terţ-butil-N*-[(2*R*)-2-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil] sulfamoil}-4-[(2-{[(terţ-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-l(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamat (,.00 g, 0,85 mmol) în TFA (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost co-evaporat cu anisol (3 x 8 mL) sub vid şi s-a utilizat în etapa următoare fără altă purificare. Produsul brut s-a adăugat la TFA (10 mL). Soluţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Soluţia

rezultată a fost concentrat sub vid şi s-a utilizat în etapa următoare fără altă purificare. Produsul brut a fost dizolvat în THF (10 mL) şi apă (10 mL). La amestec s-a adăugat NaOH (0,40 g, 10 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge BEH C18 OBD Prep, 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 20% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 522; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,18-3,12 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Exemplul 336

(S)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A:*Terţ-butil-N*-{2-[(4-{2-amino-3-[(2*S*)-2,3-bis({[(terţ-butoxi)carbonil] amino})propanamido]fenil}-2-{bisr[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] benzen)sulfonamido]etil}carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2',3'-diamino-3-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat (1,00 g, 1,10 mmol) in THF (15 mL) s-a adăugat acid (*S*)-2,3-bis((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic (0,50 g, 1,60 mmol), TEA (0,45 mL, 3,30 mmoli) şi HATU (1,45 g, 3,80 mmoli) la 0°C timp de 10 minute. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost diluat cu EA (100 mL). Faza organică a fost spălată cu apă (3 x 60 mL) şi saramură (3 x 40 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1200.

Etapa B: *Terţ-butil-N*-[(1*S*)-1-[4-(3-ibis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-1[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamor]1-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{[(terţ-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamat

O soluţie din *terţ-butil-N*-{2-[(4-{2-amino-3-[(2*S*)-2,3-bis({[(terţ-butoxi) carbonil] amino})propanamido]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen) sulfonamido]etil}carbamat (1,00 g, 0,83 mmol) in AcOH (10 mL) a fost agitată timp de 0,5 oră la 60°C. Solventul a fost îndepărtat sub vid pentru a da Compusul brut din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1182.

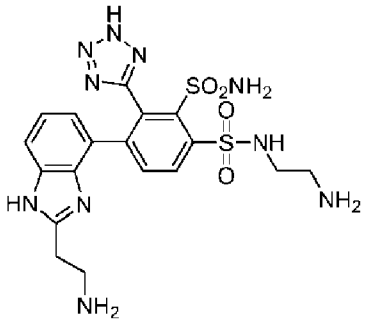
Etapa C: (*S*)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din *terţ-butil-N*-[(1*S*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil] sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamat (0,90 g, 0,76 mmol) în TFA (10 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost coevaporat cu anisol (3 x 8 mL) sub vid şi s-a utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare. La

produsul brut s-a adăugat TFA (10 mL). Soluţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid şi s-a utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare. Produsul brut a fost dizolvat în THF (10 mL) şi apă (10 mL). La amestec s-a adăugat NaOH (400 mg, 10 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge BEH C_{18} OBD Prep, 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 20% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 522; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 3H).

Exemplul 337

***N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A:*Terţ-butil* (3-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxybenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il) amino)-3-oxopropil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 331, Etapa A, utilizand acid 3-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)propanoic pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1027.

Etapa B: *Terţ-butil* (2-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-2-il)etil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 331, Etapa B, utilizand *terţ-butil* (3-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropil)carbamat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 1009.

Etapa C: Acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(2-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonic

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 331, Etapa C, utilizand *terţ-butil* (2-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-2-il)etil)carbamatpentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 909.

Etapa D: *Terţ-butil-N*-{2-[4-(3-{bis(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]etil}carbamat

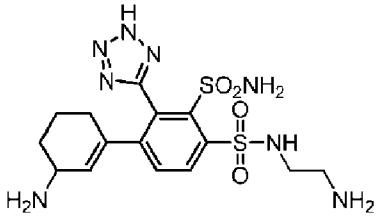
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 331, Etapa D, utilizand acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid LCMS $[M + 1]^+$: 1067.

Etapa E: *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil-N*-{2-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]etil}carbamat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 507; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H).

Exemplul 338

5'-Amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro -[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfon-amido)etil) carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (3,00 g, 3,20 mmoli) in 1,4-dioxan (35 mL) şi apă (8 mL) s-au adăugat la temperatura camerei acid (3-oxociclohex-1-en-1-il)boric (1,80 g, 12,80 mmoli), Na_2CO_3 (1,02 g, 9,60 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,74 g, 0,64 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 24 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 902.

Etapa B: *Terţ-butil* (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,-dimetiletil sulfinamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfon-amido)etil)carbamat (2,50 g, 2,80 mmoli) in THF (20 mL) la temperatura camerei s-a adăugat (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (1,68 g, 12,80 mmoli), Ti(O*i*Pr)$_4$ (40 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. apoi amestecul de reacţie a fost răcit la trmperatura camerei. S-a adăugat $NaBH_4$ (0,42 g, 11,10 mmoli) şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 30% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da *terţ-butil* (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil) carbamat sub forma unui ulei: LCMS [M + 1]$^+$: 1007.

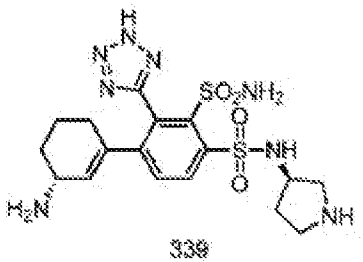
Etapa C: 5'-Amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă

La o soluţie agitată din *terţ-butil* (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat (1,15 g, 1,31 mmol) in 1.4-dioxan (5 mL) s-a adăugat o soluţie din HCl satuarat în dioxan (20 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost coevaporat cu anisol (3 x 3 mL)

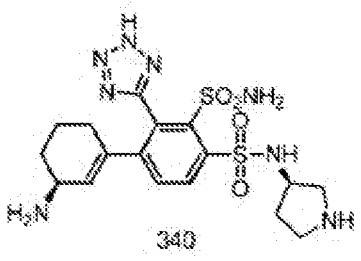
sub vid şi s-a utilizat direct în etapa următoare fără altă purificare. La produsul brut s-a adăugat TFA (10 mL). Soluţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 35% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,51 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da 5'-amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 443; ^1H RMN (400 MHz, D_2O + DCl): δ 6,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), -0,38- -0,14 (m, 6H).

Exemplele 339 şi 340

(*R*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă şi (*S*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirolidin-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro -[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă



şi



339 340

Etapa A: (*R*)-*terţ*-butil-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2'3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 338, Etapa A, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (1,00 g, 1,04 mmol) pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 928.

Etapa B: (3*R*)-*terţ*-butil-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 338, Etapa B, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,60 g, 0,65 mmol) pentru a da compusul din titlu sub forma unei spume: LCMS $[M + 1]^+$: 1033.

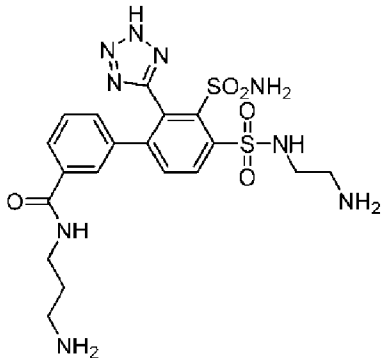
Etapa C: (*R*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă şi (*S*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă

Compuşii din titlu s-au preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 338, Etapa C, utilizand (3*R*)-*terţ-butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1carboxilat (0,50 g, 0,50 mmol) pentru a da izomeri bruţi. Izomerii au fost separaţi prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 2% B până la 18% B în 12 min; 254 nm/220 nm; Timp de retenţie 6,50 min şi 6,80 min; Temperatură: 25°C. A fost obţinut enantiomerul care eluează primul (*R*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă: LCMS $[M + 1]^+$: 469; ^1H RMN (400 MHz, D_2O + DCl): δ 5,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,20 (brs, 1H), 0,96-0,72 (m, 4H), -0,34- -0,39 (m, 1H), -0,41- -0,43 (m, 4H), -0,80- -1,20 (m, 3H). A fost obţinut enantiomerul care eluează mai încet (S)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfon-

amidă: LCMS [M + 1]$^+$: 469; ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O + DCl): δ 5,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,23 (brs, 1H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,90-0,72 (m, 2H), -0,34- -0,41 (m, 1H), -0,49- -0,59 (m, 2H), -0,61- -1,30 (m, 5H).

Exemplul 341

4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-(3-aminopropil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3 -carboxamidă



Etapa A: *Terţ-butil*-*N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}propil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen)sulfonamido] etil}carbamat

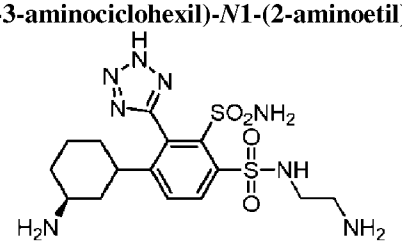
La o soluţie agitată din acid 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic (0,20 g, 0,22 mmol) in DMF (2 mL) s-a adăugat *terţ-butil* (3-aminopropil)carbamat (0,15 g, 0,86 mmol), HATU (0,12 g, 0,32 mmol) şi DIEA (0,06 mL, 0,32 mmol) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul a fost agitat timp de 4 ore la temperatura camerei. sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1084.

Etapa B: 4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-(3-aminopropil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil*-*N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}propil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen)sulfonamido]etil} carbamat (0,15 g, 0,14 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 0,05% NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 35% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,78 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 524. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H).

Exemplul 342

4-((3*S*)-3-aminociclohexil)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

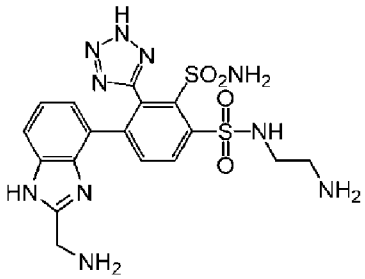


Etapa A: 4-((3*S*)-3-aminociclohexil)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie agitată din 5'-amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă (0,10 g, 0,22 mmol) în HCl conc. (1 mL) şi MeOH (6 mL) s-a adăugat PtO_2 (30 mg, 0,13 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat de trei ori cu hidrogen şi s-a agitat timp de 18 ore la 45°C sub hidrogen (20 atm). Soluţia rezultată a fost filtrată. Filtratul a fost concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 5% B până la 35% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M - 1]^-$: 443; ^{1}HRMN (400 MHz, D_2O + DCl): δ 6,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 70 Hz, 2H), 0,10 (s, 1H), -0,08 (s, 2H), -0,25 (s, 2H), -0,37 (d, *J* = 17,0 Hz, 3H), -0,60 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H).

Exemplul 343

***N*^{1}-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: 2',3'-Diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă

La o soluţie agitată din 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamină (2,7 g, 11,4 mmol) în dioxan (30 mL) şi apă (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei Na_2CO_3 (1,8 g, 17,13 mmoli), 3-iod-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (5,00 g, 5,71 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (1,98 g, 1,71 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu LCMS $[M + 1]^+$: 856.

Etapa B: *Terţ-butil* (2-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)carbamat

La o soluţie din 2',3'-diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil) -2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă (2,00 g, 2,34 mmoli) în DMF (10 mL) s-a adăugat acid 2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetic (0,82 g, 4,67 mmoli), HATU (1,33 g, 3,50 mmoli) şi DIEA (1,83 mL, 10,50 mmoli) cu agitare la 0°C. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 20 mL) şi saramură (3 x 20 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 75% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1013.

Etapa C: *Terţ-butil* ((4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*] imidazo1-2-il)metil)carbamat

La AcOH (20 mL) s-a adăugat *terţ-butil* (2-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis (4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil) sulfonil)-

[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)carbamat (2,4 g, 2,37 mmol) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat la 60°C timp de 30 minute. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 995.

Etapa D: acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil) amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonic

La o soluţie din *terţ-butil* ((4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[d] imidazol-2-il)metil)carbamat (1,20 g, 1,21 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat TBAF (soluţie 1 M în THF) (4,84 mL, 4,84 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu $KHSO_4$ (saturat, 5 x 30 mL) şi saramură (3 x 20 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 895.

Etapa E: *Terţ*-butil-*N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metillsulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraaza-biciclo[6.3.]dodeca-1(11)2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamat

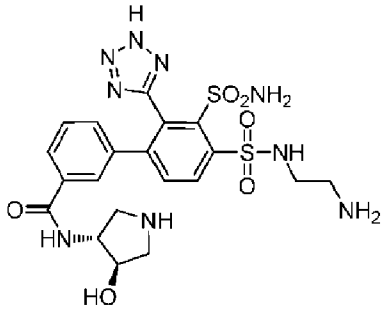
La o soluţie din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,5 g, 0,56 mmol) in THF (20 mL) s-a adăugat NCS (0,12 g, 1,12 mmol), TEA (0,24 mL, 1,68 mmol) şi *terţ-butil* (2-aminoetil)carbamat (90 mg, 0,56 mmol) cu agitare la 0°C. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei. timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 90% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1053.

Etapa F: *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzordlimidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil-N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraaza-biciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il] metil}carbamat (0,37 g, 0,35 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep, 100 Å, 5 µm 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (0,05% NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; Detector: 254 nm; Timp de retenţie: 6,82 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 493; ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H).

Exemplul 344

4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Etapa A: (3*R*,4*R*)-*terţ-butil*-3-(3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-ilcarboxamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat

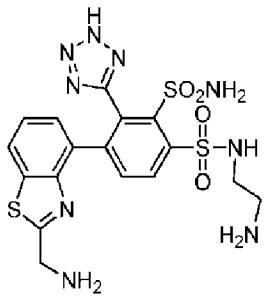
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 341, Etapa A, utilizand (3*R*,4*R*)-*terţ-butil* 3-amino-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 1112.

Etapa B: 4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (3*R*,4*R*)-*terţ-butil*-3-(3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-ilcarboxamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 552; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD+ DCl): δ 8,58 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 2H), 3,78-3,50 (m, 3H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,33-3,31 (s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H).

Exemplul 345

***N*^{1}-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: *Terţ-butil* (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil) carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (3,0 g, 3,21 mmoli) in 1.4-dioxan (30 mL) şi apă (6 mL) s-a adăugat acid (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)boric (1,56 g, 8,03 mmoli), Na_2CO_3 (1,02 g, 9,64 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,74 g, 0,64 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (70 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 956.

Etapa B: *Terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo [*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil) carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat (2,0 g, 2,09 mmoli) şi Cu_2Br (0,56 g, 2,51 mmoli) in ACN (20 mL) s-a adăugat *terţ-butil* nitrit (0,35 g, 3,35 mmoli) în picătură la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei

timp de 2 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1019, 1021 (1 : 1).

Etapa C: *Terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo [*d*] tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil) carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil) carbamat (1,20 g, 1,18 mmol) in DMSO (8 mL) s-a adăugat cianură de cupru (0,32 g, 3,53 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 100°C timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu Na_2CO_3 soluţie apoasă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 50% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 966.

Etapa D: *Terţ-butil* (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil) carbamat

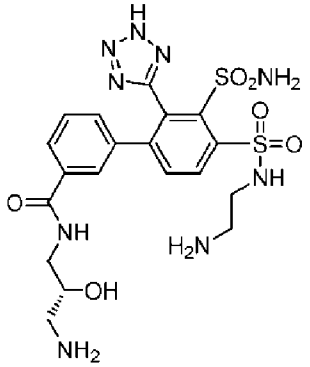
La o soluţie din *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat (0,55 g, 0,57 mmol) în EA (5 mL) şi HCl conc. (2 picături) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20% in greutate, 0,11 g, 0,16 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Amestecul de reacţie a fost agitat la 25°C timp de 16 h sub hidrogen (20 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 970.

Etapa E:*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil* (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat (0,20 g, 0,21 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană X Bridge Prep C 18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 510; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 346

(*R*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Etapa A: *Terţ-butil-N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-H(2*S*)-3-{[(terţ-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen)sulfonamido]etil}carbamat

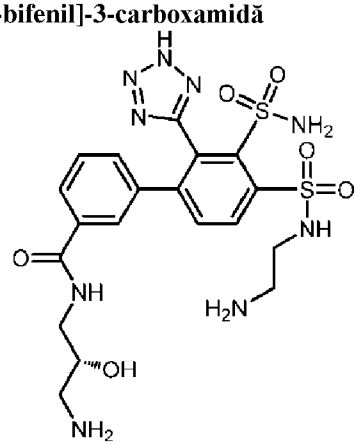
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 341, Etapa A, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (3-amino-2-hidroxipropil)carbamat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 1100.

Etapa B: (*R*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 341, Etapa B, utilizand *terţ-butil-N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-{[(2*S*)-3-{[(terţ-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen) sulfonamido]etil}carbamat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$. 540; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,61 (d,J= 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d,J= 8,1 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 3H), 2,91-2,85 (m, 1H).

Exemplul 347

(*S*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Etapa A: *terţ-butil-N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-{[2*S*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]odeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] benzen)sulfonamido]etil}carbamat

La o soluţie din acid 3'-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic (0,25 g, 0,26 mmol) in DMF (5 mL) s-au adăugat *(R)-terţ-butil* (3-amino-2-hidroxipropil)carbamat (0,2 g, 1,08 mmol) şi HATU (0,2 g, 0,54 mmol), la 0°C s-a adăugat DIEA (70 mg, 0,54 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 3 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 1100.

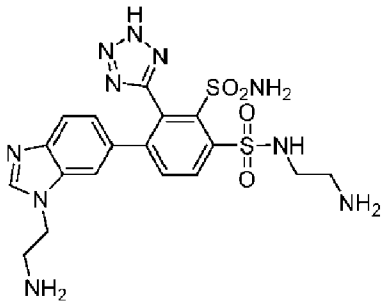
Etapa B: (*R*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil-N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-{[(2*S*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen) sulfonamido]etil}carbamat (0,27 g, 0,25 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă (50 mmol/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 540; ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41-8,39 (m, 1H), 8,27 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (brs, 3H), 3,89-3,69 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 3H), 3,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 2H).

Exemplul 348

***N*1-(2-aminoetil)-4-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: *terţ-butil* (2-((4'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamat

La un amestec agitat din *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat (2 g, 2,14 mmol) in 1,4-dioxan (15 mL) şi apă (4 mL) s-au adăugat la temperatura camerei $Pd(PPh_3)_4$ (0,50 g, 0,43 mmol), *terţ-butil* (2-((2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamat (2,02 g, 5,35 mmol) şi Na_2CO_3 (0,68 g, 6,43 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 80% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1057.

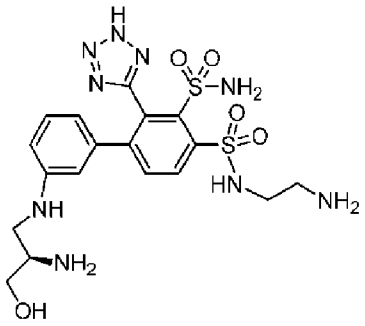
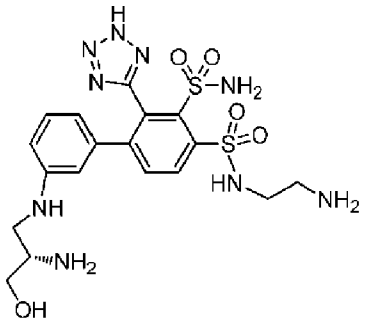
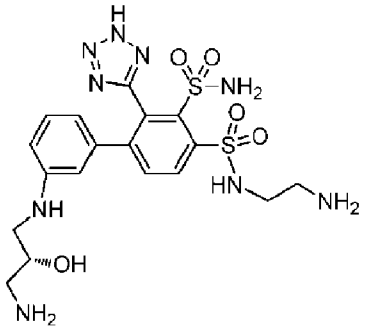
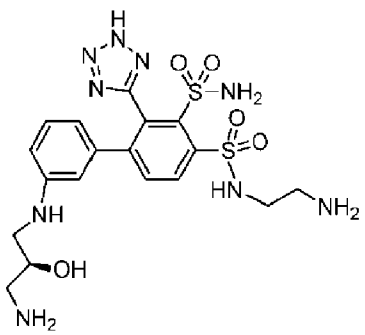
Etapa B: *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat

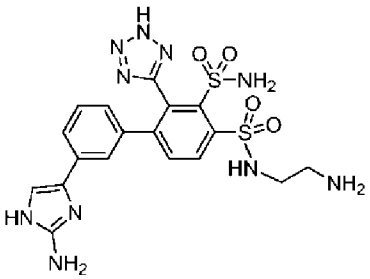
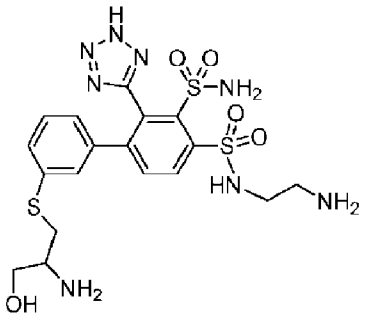
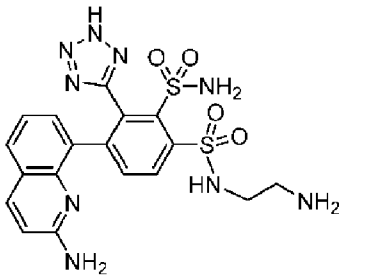
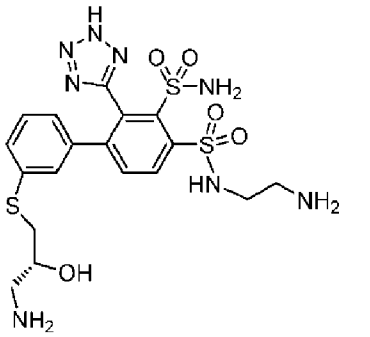
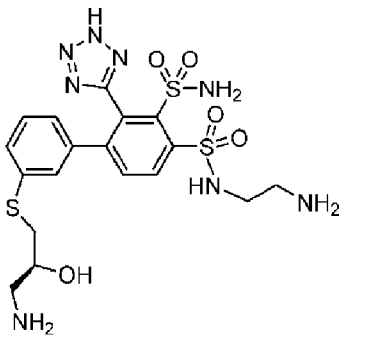
La un amestec agitat din *terţ-butil* (2-((4'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3'-((2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamat (0,7 g, 0,66 mmol) in trimetil ortoformiat (5 mL, 45,2 mmol) la temperatura camerei s-au adăugat câteva picături de AcOH. Amestecul de reacţie a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 65% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1067.

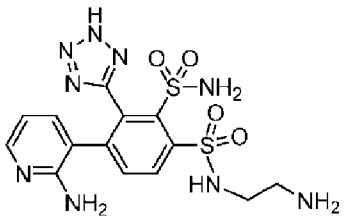
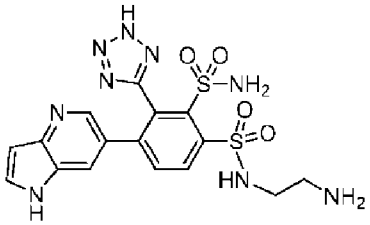
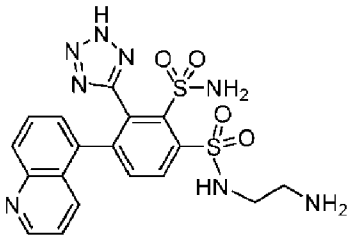
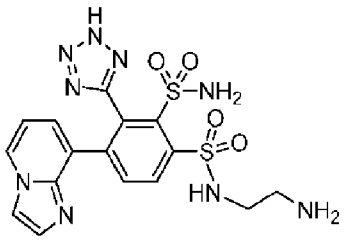
Etapa C: *N*1-(2-aminoetil)-4-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(1-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat (0,5g, 0,47 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 1% B până la 3% B în 10 min; Detector: 254 şi 210 nm; Timp de retenţie: 6,31 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 507; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 9,64 (s, 1H), 8,62 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H).

Exemplele 349-361 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 329, pornind de la terţ-butil (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

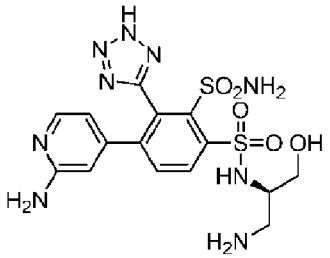
Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
349		(*R*)-3'-((2-amino-3-hidroxipropil) amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	511	512
350		(*S*)-3'-((2-amino-3-hidroxipropil) amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	511	512
351		(*R*)-3'-((3-amino-2-hidroxipropil) amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	511	512
352		(*S*)-3'-((3-amino-2-hidroxipropil) amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	511	512
353		3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	504	505

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS [M+H]+
				
354		3'-((2-amino-3-hidroxipropil)tio) -*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	528	529
355		*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-aminochinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	489	490
356		(*R*)-3'-((3-amino-2-hidroxipropil)tio) -*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	528	529
357		(*S*)-5'-(3-amino-2-hidroxipropiltio)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-3,4-disulfonamidă	528	529
358		*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-aminopiridin-3-	439	440

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	GM	LC/MS $[M+H]^+$
		il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă		
359		*N*1-(2-aminoetil)-4-(1*H*-pirolo[3,2-*b*] piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	463	462 [M - 1]$^-$
360		*N*1-(2-aminoetil)-4-(chinolin-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	474	475
361		*N*1-(2-aminoetil)-4-(imidazo[1,2-a] piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	463	464

Exemplul 362

(*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-*butil* (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ*-*butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (1,0 g, 1,04 mmol) şi 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,46 g, 2,08 mmoli): LCMS $[M + 1]^+$: 930.

Etapa B : (*R*)-3-amino-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil sulfonamido)propil 222-trifluoracetat

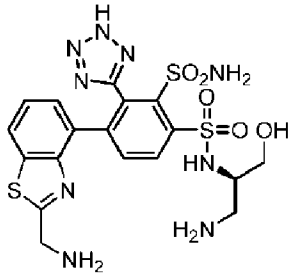
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,39 g, 0,42 mmol) pentru a da produsul brut (*R*)-3-amino-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil-2,2,2-trifluoracetat sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 806.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din (*R*)-3-amino-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil 2,2,2-trifluoracetat (0,15 g, 0,265 mmol) in MeOH (3 mL) s-a adăugat o soluţie din NaOH (42,4 mg, 1,061 mmol) în apă (3 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 2% B până la 19% B în 8 min; Detector: 254 nm; Timp de retenţie: 6,67 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 470; ^{1}HRMN (400 MHz, CD_3OD + DCl) δ 8.37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,6Hz, 1H), 3,76-3,62 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H).

Exemplul 363

(*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (2,80 g, 2,90 mmoli) şi acid 2-aminobenzo[d]tiazol-4-ilboric (1,60 g, 5,81 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 986.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

La o suspensie din *terţ-butil* nitrit (0,22 g, 2,11 mmoli) şi bromură de cupru (II) (0,36 g, 1,58 mmol) in ACN (15 mL) s-a adăugat (R)-*terţ-butil* (2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (1,30 g, 1,32 mmol) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 50% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1049, 1051 (1: 1).

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[d]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-

hidroxipropil)carbamat (0,65 g, 0,62 mmol) in 1.4-dioxan (6,0 mL) s-a adăugat $Zn(CN)_2$ (0,22 g, 1,86 mmol), precatalizator *t*-Bu XPhos a 3-a Generaţie (98 mg, 0,12 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 55°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA in 50% PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa D: (*R*)-*terţ-butil* (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din (R)-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,20 g, 0,20 mmol) în MeOH (2,5 mL) şi EA (2,5 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20% in greutate, 28,2 mg, 0,04 mmol). Amestecul a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore sub hidrogen. Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu 91% EA în MeOH. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1000.

Etapa E: (*R*)-3-amino-2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil 2,2,2-trifluoracetat

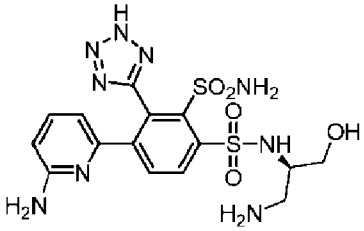
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,10 g, 0,10 mmol) pentru a da produsul brut (*R*)-3-amino-2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil-sulfonamido)propil 2,2,2-trifluoracetat sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 636.

Etapa F: (*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazo1-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din (*R*)-3-amino-2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil 2,2,2-trifluoracetat (75 mg, 0,12 mmol) in MeOH (1 mL) s-a adăugat o soluţie din NaOH (19 mg, 0,47 mmol) în apă (1 mL) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 4% B până la 23% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 540; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + DCl): δ 8,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 1H).

Exemplul 364

(*R*)-N^1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa) A:(*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-

tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (1,50 g, 1,56 mmol) şi 2-brom-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin,ă (0,89 g, 3,11 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 993, 995 (1:1).

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(6-(2,2,2-trifluoracetamido)piridin-2-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

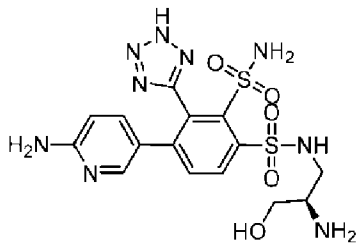
La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,72 g, 0,72 mmol) in 1,4-dioxan (6 mL) s-au adăugat la temperatura camerei 2,2,2-trifluoracetamidă (0,41 g, 3,62 mmol), *N*1,*N*2-dimetiletan-1,2-diamină (63,9 mg, 0,72 mmol), CuI (69,0 mg, 0,36 mmol) şi Na_2CO_3 (0,23 g, 2,17 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi a fost iradiat cu microunde la 120°C timp de 1,5 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1026.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(6-(2,2,2-trifluoracetamido)piridin-2-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,23 g, 0,22 mmol) în TFA (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost coevaporat cu anisol (3 x 5 mL) sub vid şi utilizat în etapa următoare fără altă purificare. La produsul brut s-a adăugat TFA (2 mL).Soluţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost dizolvat în THF (2 mL) şi la amestec s-a adăugat NaOH (2 mL, 2 M). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de 3 ori şi s-a agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 470; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl) δ 8,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

Exemplul 365

(*R*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-benzil (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat

La un amestec din (*R*)-benzil (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (0,8 g, 0,8 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amină (0,44 g, 2,0 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,19 g, 0,16 mmol) in 1,4-dioxan (10 mL) s-a adăugat o soluţie din Na_2CO_3 (0,26 g, 2,4 mmol) în apă (2,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 12 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (150 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL).Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost

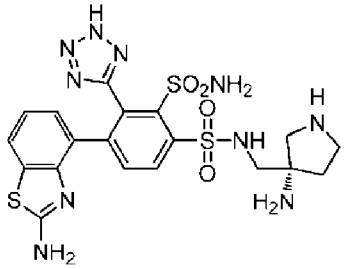
concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 10% MeOH in EA pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 964.

Etapa B: (*R*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din (*R*)-benzil(1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamat (0,54 g, 0,56 mmol) în TFA (5 mL) a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. Reziduul a fost dizolvat cu HCl ((30 mL, 1 mol/L). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (10 mL) şi a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 20% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm, pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 470; ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,15 (brs, 3H), 6,72(d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (brs, 2H), 5,29-5,09 (brs, 1H), 3,59-3,42 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 1 H).

Exemplul 366

(*S*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*^{1}-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 3-(2-Aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa A, utilizand acid (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)boric (2,99 g, 15,41 mmoli) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 898.

Etapa B: Acid 4-(2-Aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa B, utilizand 3-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (3,0 g, 3,34 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 798.

Etapa) C:(*S*)-*terţ*-*butil*-3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil sulfonamido) metil)pirolidin-1-carboxilat

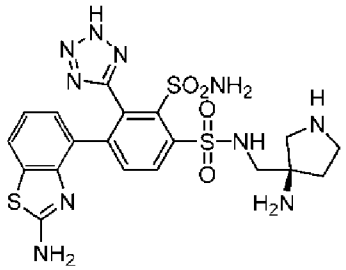
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa C, utilizand acid 4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,50 g, 0,63 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 1011.

Etapa D: (*S*)-4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa D, utilizand (*S*)-*terţ*-*butil*-3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfon-amido)metil)pirolidin-1-carboxilat (0,35 g, 0,35 mmol) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 551; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,73 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 3,86-3,55 (m, 6H), 2,58 (m, 1H), 2,41 (m, 1H).

Exemplul 367

(*R*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil*-3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirolidin-1-carboxilat

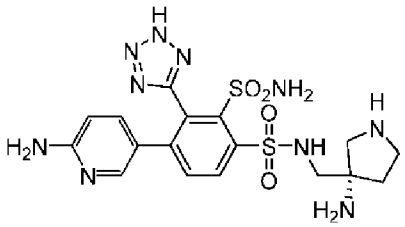
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa C, utilizand acid 4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (500 mg, 0,627 mmol) şi (*S*)-*terţ-butil* 3-amino-3-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (202 mg, 0,940 mmol): LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 1011.

Etapa B: (*R*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa D, utilizand (*R*)-*terţ-butil* 3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido metil)pirolidin-1-carboxilat (0,35 g, 0,35 mmol) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LCMS $[M + 1]^+$: 551; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,73 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* =8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 13,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 4H), 2,65-2,49 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H)

Exemplul 368

(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 3-(6-Aminopiridin-3-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa A, utilizand 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (2,83 g, 12,84 mmoli): LCMS ($[M + 1]^+$: 842.

Etapa B: Acid 4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa B, utilizand 3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2,4 g, 2,85 mmoli): LCMS $[M + 1]^+$: 742.

Etapa C: (*S*)-*terţ-butil*-3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil) pirolidin-1-carboxilat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa C, utilizand acid 4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-

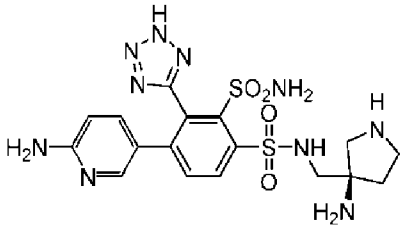
metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,40 g, 0,54 mmol) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 955.

Etapa D: (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa D, utilizand (*S*)-*terţ-butil*-3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil) pirolidin-1-carboxilat (0,28 g, 0,29 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 495; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 80 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2 Hz, 20 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,41 (m, 1H).

Exemplul 369

(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* 3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil) pirolidin-1-carboxilat

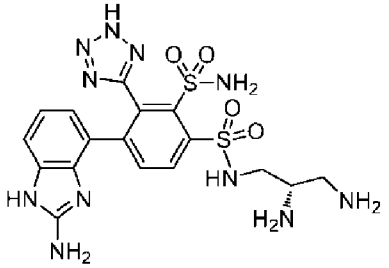
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa C, utilizand acid 4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,40 g, 0,54 mmol) şi (*S*)-*terţ-butil* 3-amino-3-(aminometil)pirolidin-1-carboxilat (0,17 g, 0,81 mmol) pentru a da compusul dorit sub forma unui solid: LCMS [M + 1]$^+$: 955.

Etapa B: (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 250, Etapa D, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil) pirolidin-1-carboxilat (0,26 g, 0,27 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 495; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H).

Exemplul 370

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il(fenilsulfon-amido)propan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*S*)-benzil-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil) -4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,2-diil) dicarbamat (1,0 g, 0,91 mmol) in 1.4-dioxan (7 mL) şi apă (3 mL) s-a adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (0,32 g, 1,82 mmol), Na_2CO_3 (0,29 g, 2,73 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,21 g, 0,18 mmol) la

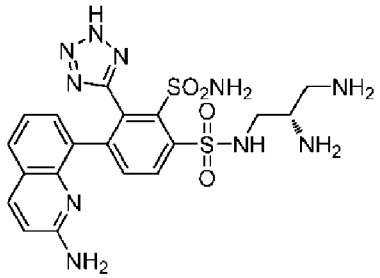
temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (3 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu 10% MeOH în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1102.

Etapa B: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din (*S*)-benzil terţ-butil (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,2-diil)dicarbamat (0,68 g, 0,62 mmol) s-a adăugat HCl conc. (1 mL, 12,3 mmol). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 3 ore. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 5% B în 12 min; Detector: 254 nm; Timp de retenţie: 6,54 min. Fracţiile conţinând produsul dorit s-au combinat şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 508; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,81 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 3,14-2,80 (m, 4H), 2,54-2,53 (m, 1H).

Exemplul 371

(*S*)-4-(2-aminochinolin-8-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-di-*terţ-butil* (3-(4-(2-aminochinolin-8-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,2-diil)dicarbamat

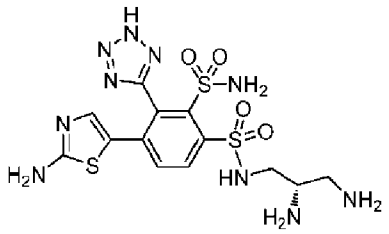
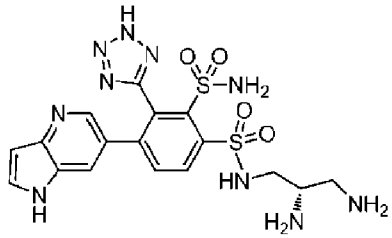
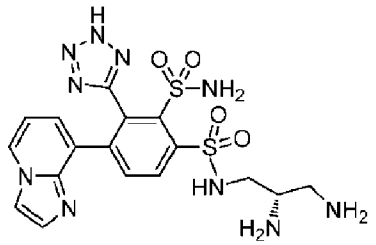
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246, Etapa C, utilizand (*S*)-di-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,2-diil)dicarbamat (0,80 g, 0,75 mmol) şi acid (2-aminochinolin-8-il)boric (0,35 g, 1,80 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1079.

Etapa B: (*S*)-4-(2-aminochinolin-8-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand (*S*)-di-terţ-butil (3-(4-(2-aminochinolin-8-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,2-diil) dicarbamat (0,17 g, 0,16 mmol) in DCM (6,0 mL). Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 30% B în 8 min; 254/220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 519; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,67-6,58 (m, 1H), 6,39-6,27 (m, 2H), 5,85 (brs, 3H), 3,12-2,64 (m, 3H), 2,66-2,51 (m, 2H).

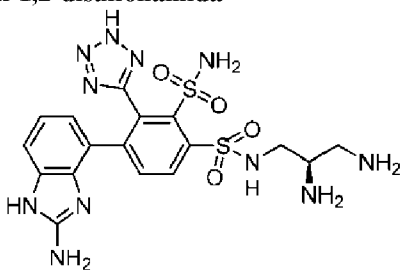
Exemplele 372-374 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 371, pornind de la (*S*)-di-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,2-diil)dicarbamat sau (*S*)-benzil *terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,2-diil)dicarbamat şi acizii borici sau esterii borici

corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
372		(*S*)-4-(2-aminotiazol-5-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	475
373		(*S*)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-4-(1*H*-pirolo [3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	493
374		(*S*)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-4-(imidazo [1,2-a]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	493

Exemplul 375

(*R*)-4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



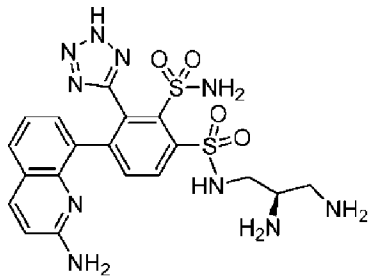
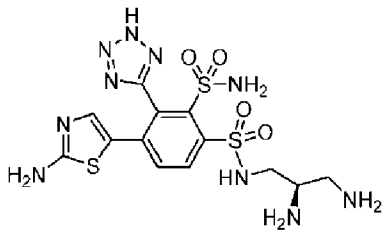
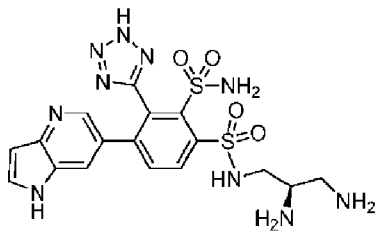
Etapa A: (*R*)-di-*terţ*-butil(3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,2-diil)dicarbamat

La o soluţie din (*R*)-di-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,2-diil)dicarbamat (1,0 g, 0,94 mmol) in 1,4-dioxan (10 mL) şi apă (2,5 mL), s-au adăugat acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (0,5 g, 2,82 mmoli), Na_2CO_3 (0,29 g, 2,81 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,22 g, 0,20 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (1 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 10% în EA. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1068.

Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

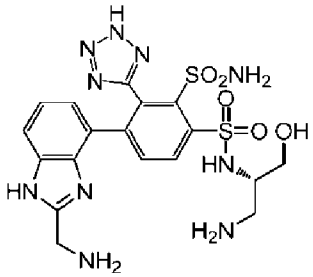
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand(*R*)-di-*terţ-butil* (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfon-amido) ropan-1,2-diil)dicarbamat (0,80 g, 0,75 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut s-a adăugat la TFA (4 mL). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană Atlantis Prep T3 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă\ cu 50 mmol/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 5% B în 5 min; 254 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS ($[M + 1]^+$: 508; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,20 (brs, 3H), 6,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,09-2,83 (m, 4H), 2,65-2,61 (m, 1H).

Exemplele 376-378 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 375, pornind de la (*R*)-di-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,2-diil)dicarbamat şi acizii borici sau esterii borici corespunzători care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
376		(*R*)-4-(2-aminochinolin-8-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	519
377		(*R*)-4-(2-aminotiazol-5-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	475
378		(*R*)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-4-(1*H*-pirolo [3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	493

Exemplul 379

(*S*)-*N*^{1}-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: terţ-butil (S)-((4-(4-(N-(1-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-hidroxipropan-2-il)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamat

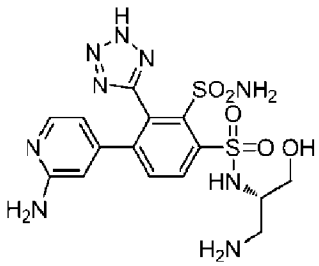
La o soluţie agitată din acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((terţ-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,60 g, 0,89 mmol) in THF (6 mL) s-au adăugat (*S*)-benzil (3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoracetamido)propil)carbamat (0,43 g, 1,33 mmol) şi TEA (0,37 mL, 2,67 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 10 min 0°C. Apoi s-a adăugat NCS (0,24 g, 1,78 mmol) şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat cu EA (100 mL), s-a spălat cu saramură (3 x 1 00 mL), s-a uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da Compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1117.

Etapa B: (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizând terţ-butil (S)-((4-(4-(N-(1-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-hidroxipropan-2-il)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamat (0,35 g, 0,31 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10mmol/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 25 mL/min; Gradient: 3% B până la 15% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1 523; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3COCD_3 + DCl): δ 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15-6,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,83-5,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,58-5,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H).

Exemplul 380

(*S*)-*N1*-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-benzil(2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)= sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din (*S*)-benzil (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (1,0 g, 1,00 mmol) in 1,4-dioxan (7 mL) şi apă (3 mL) s-au adăugat la temperatura camerei 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,41 g, 2,0 mmoli), Na_2CO_3 (0,32 g, 3,01 mmoli) şi $Pd(PPh_3)_4$ (0,23 g, 0,20 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50

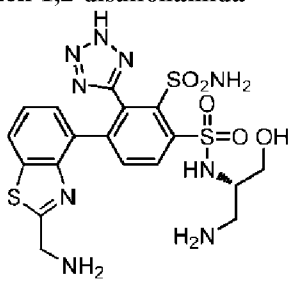
mL), s-au uscat pe Na_2CO_3 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 10% în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 964.

Etapa B: (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din (*S*)-benzil(2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat (0,50 g, 0,52 mmol) în TFA (5 mL) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 35% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 470; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 5,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H).

Exemplul 381

(*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-benzil(2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propil)carbamat

La o soluţie din (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (1,7 g, 1,70 mmol) in 1.4-dioxan (10 mL) şi apă (2,5 mL) s-a adăugat acid (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)boric (0,66 g, 3,41 mmoli), $PdCl_2$(dppf) aduct cu CH_2Cl_2 (0,28 g, 0,34 mmol) şi Na_2CO_3 (0,54 g, 5,11 mmoli). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 80% EA în PE . Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1020.

Etapa B: (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*] tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 275, Etapa B, utilizand (*S*)-benzil(2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propil)carbamat (0,90 g, 0,88 mmol) LCMS $[M + 1]^+$: 1083, 1085 (1 : 1).

Etapa C: (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*] tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi-propil) carbamat

La o soluţie din (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,60 g, 0,55 mmol) şi precatalizator *t*-BuXPhos a 3-a Generaţie (0,09 g, 0,11 mmol) in DMF (5 mL) s-a adăugat dicianozinc (0,13 g, 1,11 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 55°C timp de 6 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice

combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 50% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1030.

Etapa D: (*S*)-benzil(2-(4-(2-(aminometil)benzordltiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propil)carbamat

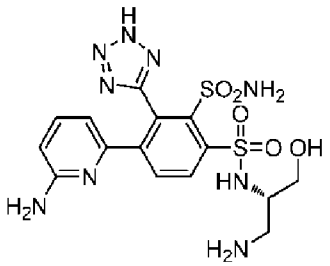
La o soluţie din (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,20 g, 0,19 mmol) in MeOH (10 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20% Pd, 1,48 mg, 9,71 µmoli). Amestecul a fost degazat de trei ori cu hidrogen şi s-a agitat la temperatura camerei timp de 6 ore sub hidrogen (30 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat şi filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da Compus din titlu, care a fost utilizat direct pentru next Etapa fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 900.

Etapa E: (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie din (*S*)-benzil(2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (0,14 g, 0,13 mmol) in TFA (4 mL) a fost agitată la 60°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 21% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 540; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,82-3,39 (m, 3H), 2,96-2,79 (m, 2H).

Exemplul 382

(*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 246 ,Etapa C, utilizand (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (1,50 g, 1,50 mmol) şi acid (6-brompiridin-2-il)boric (0,61 g, 3,01 mmoli) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1027, 1029.

Etapa B: benzil((2*S*)-2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamat

La o soluţie din (*S*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi-propil)carbamat (1,10 g, 1,07 mmol) in DCM (10 mL) s-au adăugat la temperatura camerei 3,4-dihidro-2H-piran (0,18 g, 2,14 mmoli) şi acid 4-metilbenzensulfonic (37 mg, 0,214 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid şi diluat cu EA (200 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (3 x 150 mL) şi saramură (150 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie

pe coloană cu silicagel eluând cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1111,1113 (1:1).

Etapa C: Benzil((2*S*)-2-(4-(6-aminopiridin-2-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamat

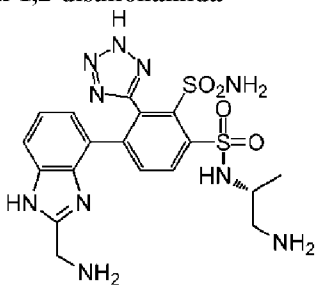
La o soluţie din benzil ((2*S*)-2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamat (0,60 g, 0,540 mmol) in 1,4-dioxan (10 mL) s-au adăugat la temperatura camerei 2,2,2-trifluoracetamidă (0,61 g, 5,40 mmoli), CuI (0,10 g, 0,54 mmol), Cs_2CO_3 (0,88 g, 2,70 mmoli) şi *N*1,*N*2-dimetiletan-1,2-diamină (95 mg, 1,08 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a iradiat cu microunde timp de 3 ore la 100°C. Amestecul de reacţie rezultat a fost concentrat sub vid, s-a diluat cu EA (150 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (3 x 100 mL) şi saramură (150 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-a filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1048.

Etapa D: (*S*)-N1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand benzil((2*S*)-2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(6-brompiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamat (0,40 g, 0,360 mmol). Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 7 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 4,75 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 470; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl) δ 8,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H).

Exemplul 383

(*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: Benzil-*N*-[(2*R*)-2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[2-({[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}metil)-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il]-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11)2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen) sulfonamido]propil]carbamat

La o soluţie agitată din acid 4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)sulfamoil)benzensulfonic (0,60 g, 0,89 mmol) in THF (6 mL) s-au adăugat (*R*)-benzil 2-aminopropilcarbamat (0,28 g, 1,34 mmol) şi TEA (0,36 mL, 2,67 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 10 minute la 0°C. Apoi s-a adăugat NCS (0.24 g, 1.78 mmol) şi amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost dizolvat cu EA (100 mL) şi apoi a fost spălat cu saramură (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 70% in PE.

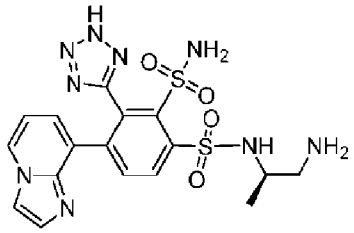
Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 1101.

Etapa B: (*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand benzil-*N*-[(2*R*)-2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[2-({[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}metil)-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il]-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen)sulfonamido]propil]carbamat (0,30 g, 0,27 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 5% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 5,4 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 507. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,48 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 2,99-2,98 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 384

(R)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-a] piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil) carbamat

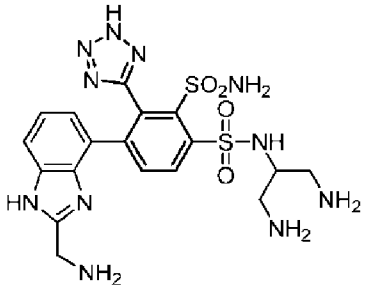
La o soluţie din (*R*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamat (0,75 g, 0,76 mmol) in 1,4-dioxan (10,0 mL) şi apă(2,5 mL) s-au adăugat la temperatura camerei acid imidazo[1,2-a]piridin-8-ilboric (0,25 g, 1,53 mmol), Na_2CO_3 (0,24 g, 2,29 mmoli) şi Pd(dppf)Cl_2 aduct cu CH_2Cl_2 (0,13 g, 0,15 mmol). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 130°C timp de 1 oră sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 972.

Etapa B: (*R*)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

O soluţie agitată din (*R*)-benzil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propil)carbamat (0,30 g, 0,31 mmol) in TFA (2 mL) a fost agitată timp de 1 oră sub azot. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost coevaporat cu anisol (3 x 3 mL) sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep Amidă OBD 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmo/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 90% B până la 80% B în 8 min; Detector: 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,15 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 478; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD + DCl) δ 8,40 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 8,39 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 6,95-6,79 (m, 2H), 3,98-3,69 (m, 1H), 3,10 (dd, *J*= 13,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 385

4-(2-(Aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: Di-*terţ-butil* (2-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)propan-1,3-diil) dicarbamat

La o soluţie din di-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat (4,00 g, 3,80 mmoli) in 1, 4-dioxan (40 mL) şi apă (10 mL) s-au adăugat la temperatura camerei $Pd(PPh_3)_4$ (0,87 g, 0,75 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamină (2,20 g, 9,41 mmoli) şi Na_2CO_3 (1,20 g, 11,3 mmoli). Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate u fost spălate cu apă (3 x 400 mL) şi saramură (3 x 400 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 60% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1043.

Etapa B: *Terţ-butil-N*-[2-({4-[2-amino-3-(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino} acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen} sulfonamido)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}propil]carbamat

La o soluţie din di-*terţ-butil* (2-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat (1,0 g, 0,96 mmol) in THF (10 ml) s-a adăugat acid 2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetic (0,17 g, 0,96 mmol), HATU (1,10 g, 2,9 mmoli) şi TEA (0,40 mL, 2,88 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de 3 ori şi s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (100 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 60% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1200.

Etapa C: *Terţ-butil* N-{[4-(4-1[1,3-bis({[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino})propan-2-il]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]-3-{[(4-metoxifenil)metoxi]({[(4-metoxifenil)metil] amino})sulfinil}fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamat

O soluţie din *terţ-butil N*-[2-({4-[2-amino-3-(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino} acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzenlsulfonamido)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}propil]carbamat (0,89 g, 0,74 mmol) în AcOH (8 mL) a fost agitată timp de 0,5 oră la 60°C. Solventul a fost îndepărtat sub vid pentru a da produs brut care a fost utilizat în Etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1182.

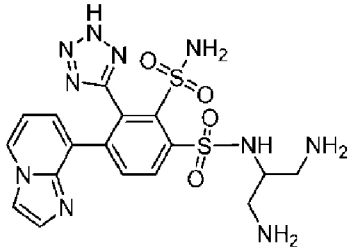
Etapa D: 4-(2-(Aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand *terţ-butil*-N-{[4-(4-{[1,3-bis({[(terţ-butoxi)carbonil]amino}) propan-2-il]sulfamoil}-3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamat (0,85 g, 0,72 mmol). Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: X Bridge C_{18}OBD

Prep Coloană 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 17,5% B în 6 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 522; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,68 (t, *J*= 6,5 Hz, 1H), 2,93-2,75 (m, 4H).

Exemplul 386

***N*1-(1,3-diaminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: Di-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-13-diil)dicarbamat

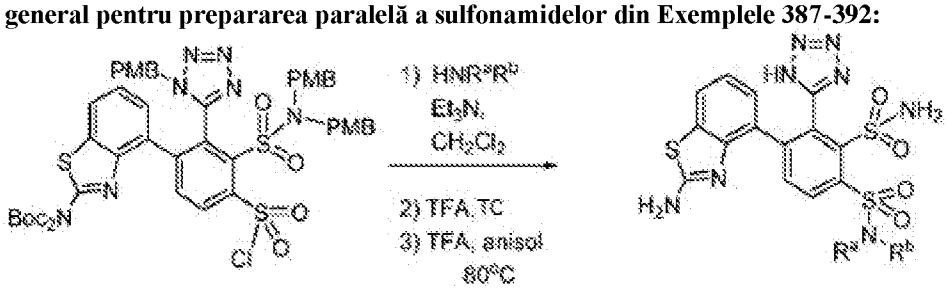
La o soluţie din di-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat (0,70 g, 0,66 mmol) in 1,4-dioxan (8 mL) şi apă (2 mL) s-a adăugat imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilboric acid (0,11 g, 0,66 mmol), Na_2CO_3 (0,21 g, 1,98 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2$ (0,11 g, 0,13 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost iradiat cu microunde la 130°C timp de 1,5 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi apoi a fost extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1054.

Etapa B: *N*1-(13-diaminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 244, Etapa C, utilizand di-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,3-diil) dicarbamat (0,24 g, 0,23 mmol). Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă cu 10 mmoli/L NH_4HCO_3, Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 3% B până la 33% B în 10 min; Detector: 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 493; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + DCl): δ 8,88-8,84 (m, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29-8,12 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H).

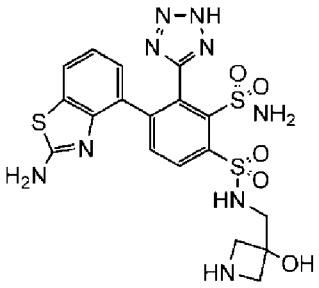
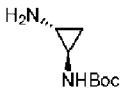
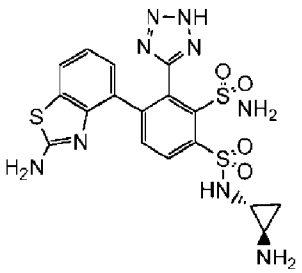
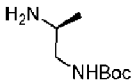
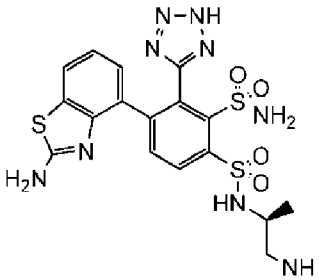
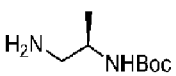
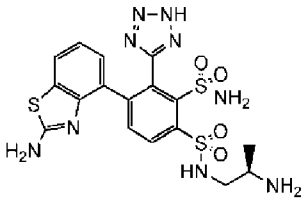
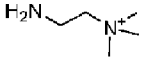
Exemplele 387-392

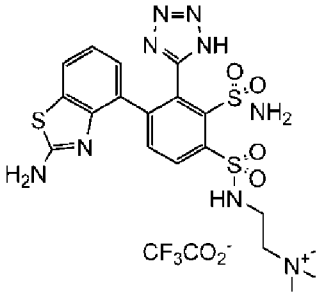
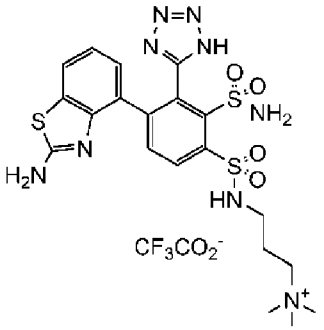
Procedeu general pentru prepararea paralelă a sulfonamidelor din Exemplele 387-392:



Intr-un set de fiole conţinând fiecare amina necesară disponibilă comercial sau cunoscută (0,13 mmol) s-a adăugat o soluţie de clorură de sulfonil (45 mg, 0,044 mmol) urmată de Et_3N

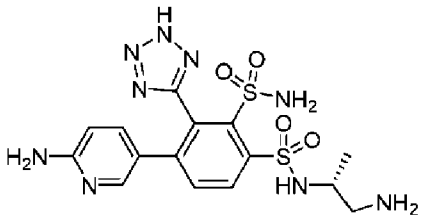
(0,018 mL, 0,13 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi amestecurile s-au agitat la TC timp de 5 ore. La amestecul de reacţie a fost apoi adăugat TFA (0,5 mL) şi amestecurile s-au agitat la TC timp de 1,5 ore. După acest timp, în fiecare fiolă s-a adăugat toluen (1 mL) şi amestecurile s-au concentrat sub vid. În fiecare fiolă a fost apoi adăugat TFA (1,0 mL) şi anisol (0,019 mL, 0,17 mmol). Fiolele au fost închise cu capac şi amestecurile de reacţie s-au încălzit la 80°C cu agitare timp de 45 min. După acest timp, amestecurile de reacţie s-au concentrat sub vid. Reziduurile brute s-au dizolvat apoi în DMSO (1,0 mL) şi s-au filtrat. Produsele brute s-au purificat prin HPLC preparativă activată pentru masă [coloană Waters Sunfire C18, 5µm, 19x100 mm, utilizând un interval de gradient de la 8-10% initial până la 21-36% final MeCN (0,1% TFA) în apă (0,1% TFA), 25 mL/min, 8-12 min durată] pentru a da Exemplele 387-392.

Ex. Nr.	HNR^{a}R^b	Structură	Denumire	Masă Calc. $[M+H]^+$	LC/MS m/e $[M+H]^+$
387			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N^1-[(3-hidroxiazetidin-3-il) metil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	538,1	538,1
388			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N^1-[(1R,2R)-2-aminociclopropil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	508,1,1	508,1
389			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N^1-[(1S)-2-amino-1-metiletil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	510,1	510,1
390			4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N^1-[(2R)-2-aminopropil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	510,1	510,1
391			2-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil} amino)-N,N,N-trimetiletanaminiu	539,0	539,0

Ex. Nr.	HNR^{a}R^b	Structură	Denumire	Masă Calc. $[M+H]^+$	LC/MS m/e $[M+H]^+$
			trifluoracetat		
392			3-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil} amino)-N,N,N-trimetil-propan-1-aminiu trifluoracetat	553,0	553,0

Exemplul 393

(R)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil (carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil) carbamat

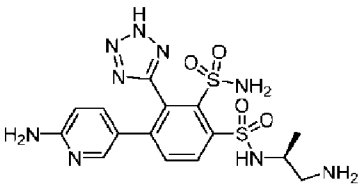
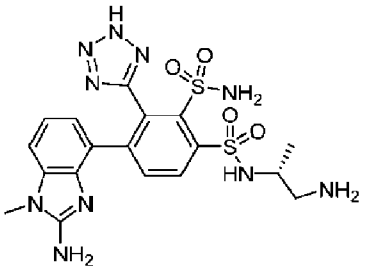
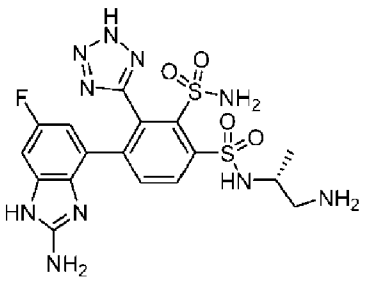
Un balon încărcat cu *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat (4 g, 4,22 mmoli), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (1,857 g, 8,44 mmoli), carbonat de sodiu (1,342 g, 12,66 mmoli) şi $PdCl_2$(dppf) (0,689 g, 0,844 mmol), dioxan (20 mL) şi apă (5 mL) a fost sigilat şi degazat. Amestecul rezultat a fost încălzit peste noapte la 80°C. Amestecul de reacţie a fost filtrat pe Celită pentru a îndepărta paladiul. Filtratul a fost concentrat şi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel utilizand (0-10)% MeOH/DCM ca fază mobilă pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 914.80.

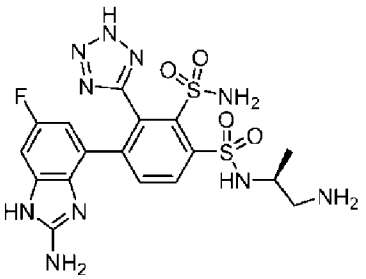
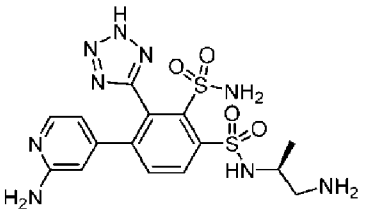
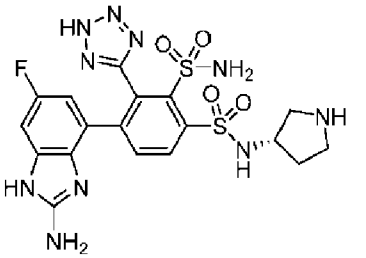
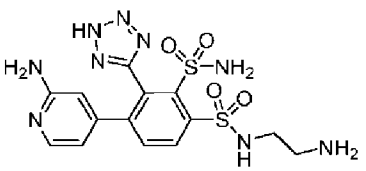
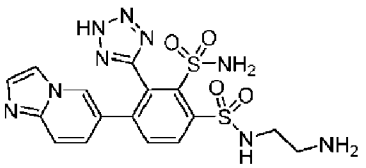
Etapa B: (*R*)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

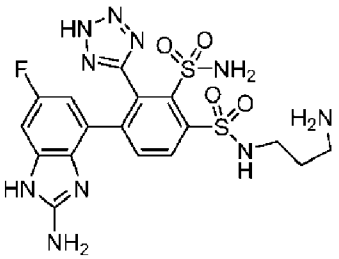
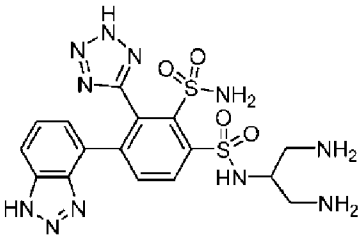
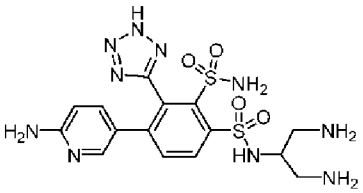
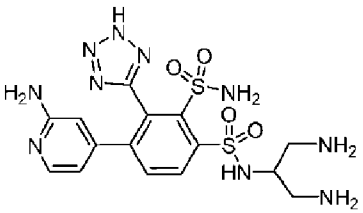
La soluţia de *terţ-butil* (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propil)carbamat (3,5 g, 3,83 mmoli) in DCM (2 mL) s-a adăugat anisole (2 g, 18,5 mmoli) şi TFA

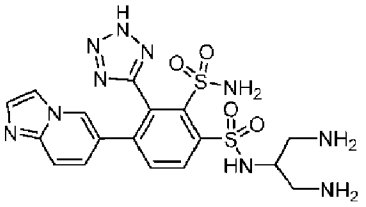
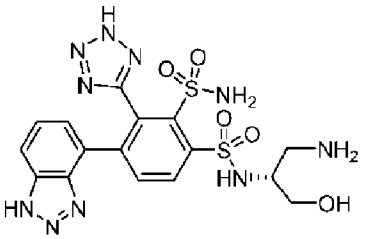
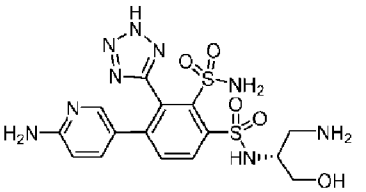
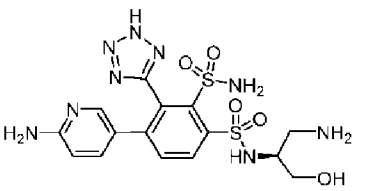
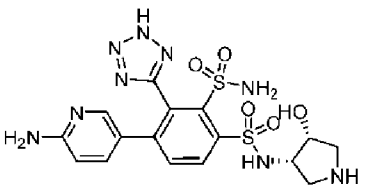
(10 g, 87,7 mmoli) la 0°C. Reacţia a fost agitată la 0°C timp de 30 minute. După îndepărtarea volatilelor reziduul a fost tratat pe coloană cu schimbător de ioni SCX (se încarcă proba şi se spală cu MeOH, produsul se spală cu amoniac 7 N în MeOH) pentru a da a amina liberă. Reziduul a fost dizolvat în TFA (10 g, 87,7 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitată la 80°C timp de 1,0 oră. După îndepărtarea volatilelor, reziduul a fost purificat prin HPLC cu fază reversată (0-30% ACN/apă ca eluant, 0,05% hidroxid de amoniu ca aditiv) pentru a da produsul dorit. LC/MS $[M+H]^+$: 454,30.

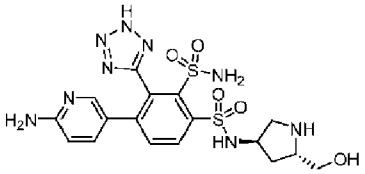
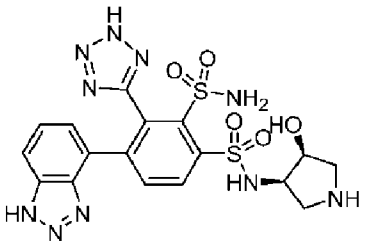
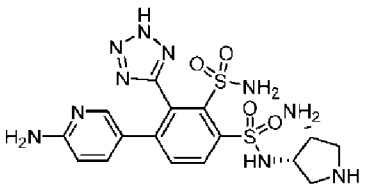
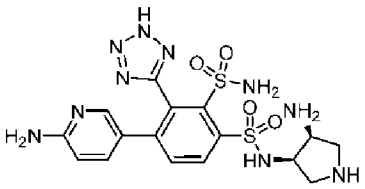
Următoarele Exemple din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 393, pornind de la acidul boric sau esterul boric corespunzător şi iodura de aril care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibili din surse comerciale.

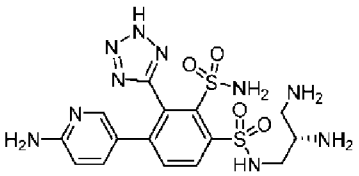
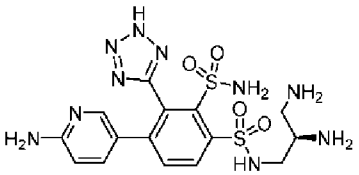
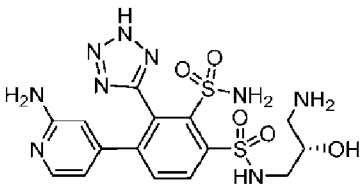
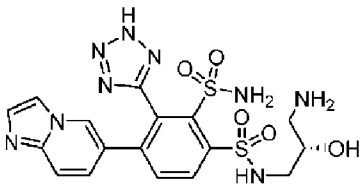
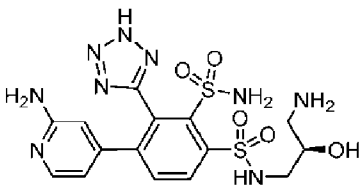
Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
394	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil) carbamat		[M+H]+ : 454,26
		(*S*)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3 -il)-3 -(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
395	acid (2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)boric şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propil) carbamat		[M+H]+ : 507,34
		(*R*)-4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
396	(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric acid şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propil)carbamat		[M+H]+ : 511,37
		(*R*)-4-(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
397	acid (2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)boric şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-		[M+1]+: 511.59

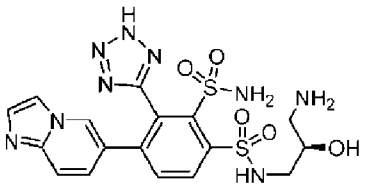
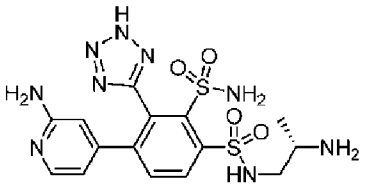
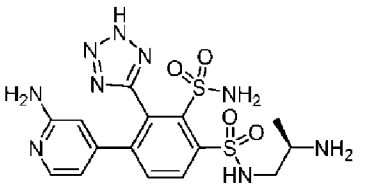
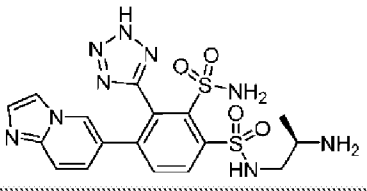
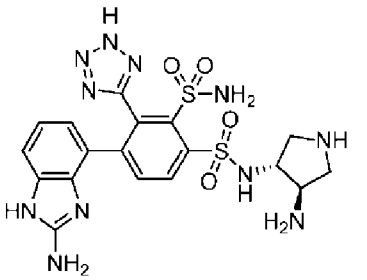
Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
	(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propil) carbamat		
		(*S*)-4-(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-3 -(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
398	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil) amino)-4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+1]+: 454,27
		(*S*)-N^1-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
399	acid (2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)boric şi terţ-butil (*S*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*S*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+1]+: 523,38
		(*S*)-4-(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
400	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat şi *terţ-butil* (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil) carbamat		[M+1]+: 440,18
		N^1-(2-aminoetil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
401	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinamină şi *terţ-butil* (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat şi *terţ-butil* (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)		[M+1]+: 464,18

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
	sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil) carbamat	N^1-(2-aminoetil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
402	(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric acid şi *terţ-butil* (3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propil)carbamat şi *terţ-butil* (3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamat		[M+1]+: 511.00
		4-(2-amino-6-fluor-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
403	acid (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)boric şi di-*terţ-butil*(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat şi di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat		[M+1]+: 494,55
		4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
404	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil) dicarbamat şi di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat		[M+1]+: 469,24
		4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3 - (2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
405	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil) dicarbamat şi di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat		[M+1]+: 469,25
		4-(2-aminopiridin-4-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3 - (2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
406	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-		[M+1]+:

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
	il)imidazo[1,2-*a*]piridinamină şi di-*terţ-butil* (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat şi di-*terţ-butil* (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat		493,10
		N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
407	(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)boric acid şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat		[M+1]+: 495,43
		(*R*)-*N*^{1}-(1-amino-3 - hidroxipropan-2-il)-4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
408	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat		[M+1]+: 470,46
		(*R*)-*N*-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
409	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-3-hidroxipropil) carbamat		[M+1]+: 470,41
		(*S*)-*N*^{1}-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
410	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-((2-(*N,N*-		[M+1]+: 482,49

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
	bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat	4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-((3*S*,4*R*)-4-hidroxipirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
411	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil) pirolidin-1-carboxilat şi terţ-butil (2*S*,4*R*)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil) pirolidin-1-carboxilat		[M+1]+: 496,52
		4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-((3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil) pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
412	(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)boric acid şi *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil) sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirolidin-1-carboxilat		[M+1]+: 507,25
		4-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-il)-N^1-((3*R*,4*S*)-4-hidroxi-pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
413	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*S*,4*R*)-3-(((benziloxi)carbonil) amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+1]+: 481,42
		4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
414	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*R*,4*S*)-3-(((benziloxi)carbonil) amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		[M+1]+: 481,43
		4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
415	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi benzil terţ-butil (3-((2-		[M+1]+: 469,55

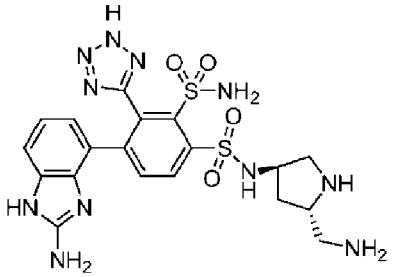
Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
	(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,2-diil)(*S*)-dicarbamat şi benzil *terţ-butil* (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,2-diil)(*S*)-dicarbamat		
		(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
416	5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi benzil *terţ-butil* (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,2-diil)(*R*)-dicarbamat şi benzil terţ-butil (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,2-diil)(*R*)-dicarbamat		[M+1]+: 469,37
		(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N^1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
417	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat		[M+1]+: 470,17
		(*S*)-*N*-(3-amino-2-hidroxi-propil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
418	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinamină şi *terţ-butil* (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat		[M+1]+: 494,26
		(*S*)-N^1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(imidazo [1,2-a]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
419	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*R*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat		[M+1]+: 470 20
		(*R*)-N^1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	
420	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-		[M+1]+:

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
	il)imidazo[1,2-*a*]piridinamină şi *terţ-butil* (*R*)-(3-((2-(*N*,*N*-*bis*(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat		494,20
		(*R*)-N^1-(3-amino-2-hidroxi-propil)-4-(imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
421	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*S*)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan -2-il)carbamat		[M+1]+: 454,36
		(*S*)-N^1-(2-aminopropil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
422	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină şi *terţ-butil* (*R*)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il) fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan -2-il)carbamat		[M+1]+: 454,17
		(*R*)-N^1-(2-aminopropil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
423	6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinamină şi *terţ-butil* (*R*)-(1-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(1-((2-(*N*,*N* bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan -2-il)carbamat		[M+1]+: 478,20
		(*R*)-N^1-(2-aminopropil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
424	(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric acid şi *terţ-butil* (3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfinil)amino)-4-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-4-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)pirolidin-1-carboxilat		[M+1]+: 520,29
		4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-N^1-((3*R*,4*R*)-4-aminopirolidin-	

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS
		3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	

Exemplul 425

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*^{1}-((3*R*,5*S*)-5-(aminometil)pirolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil) amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat

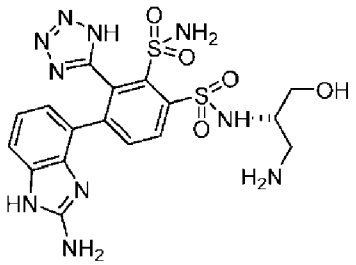
O suspensie din (2*S*,4*R*)-*terţ-butil* 4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat şi (2*S*,4*R*)-*terţ-butil* 4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat (Exemplul de referinţă 101, 1400 mg, 1,251 mmol), carbonat de sodiu (398 mg, 3,75 mmoli), acid (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)boric (332 mg, 1,877 mmol) şi $PdCl_2$(dppf) (204 mg, 0,250 mmol) în dioxan (10 ml) şi apă (2,5 ml) a fost încălzită la 100°C timp de 17 ore. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu saramură. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost cromatografiat pe silicagel eluand cu 0-20% MeOH in DCM pentru a da produsul dorits. LCMS: 1124,9.

Etapa B: 3-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-6-((((3*R*,5*S*)-5-(aminometil) pirolidin-3-il)amino)sulfinil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonamidă

La o soluţie din *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil) amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoizoindolin-2-il)metil) pirolidin-1-carboxilat (200 mg, 0,179 mmol) in EtOH (10 ml) s-a adăugat hidrazină (17,18 mg, 0,536 mmol). Amestecul de reacţie a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat sub vid. Reziduul a fost dizolvat in 5 ml de metanol şi s-a filtrat printr-o coloană de 10 ml cu răşină schimbătoare de ioni Agilent BE-SCX şi s-a spălat cu amoniac 7N în metanol. Filtratul a fost concentrat, apoi a fost dizolvat în TFA (5 ml), s-a încălzit la 80°C timp de 1 h. LC-MS a arătat că deprotecţia a fost completă. Amestecul de reacţie a fost concentrat şi purificat prin Gilson (acetonitril 3-60% în apă cu 0,1% amoniac) pentru a da compusul din titlu. LC/MS $[M+H]^+$: 534,37.

Exemplul 426

(*S*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*^{1}-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



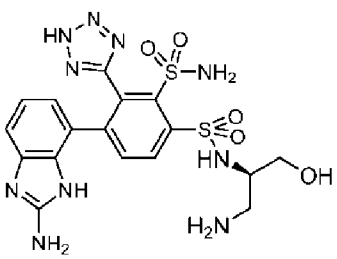
Etapa A : *terţ-butil* (*S*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d] imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat

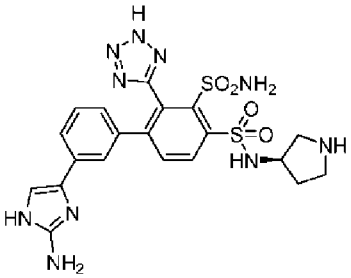
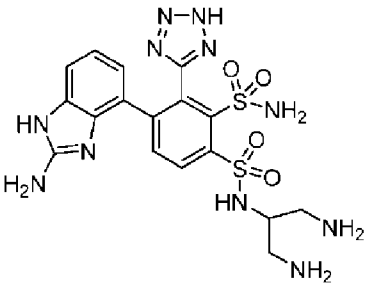
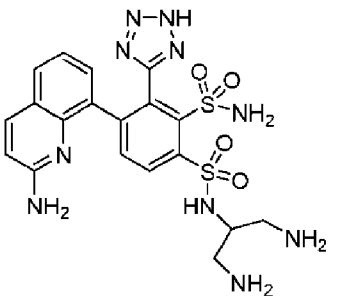
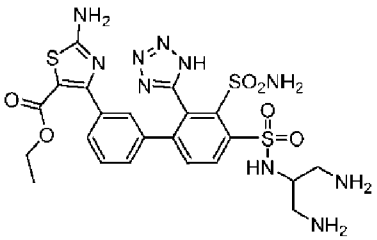
Acid 2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric (445 mg, 2,51 mmoli), *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (Exemplul de referinţă 88; 1010 mg, 1,048 mmoli), carbonat de sodiu (222 mg, 2,096 mmoli) şi Pd (dppf)Cl_2 (153 mg, 0,210 mmol) s-au plasat intr-o fiolă de reacţie. S-au adăugat dioxan (7859 µl) şi apă (2620 µl). Reacţia a fost degazată şi apoi încălzită la 80°C timp de 12 ore. Amestecul de reacţie a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0-100% AcOEt/EtOH (3/1) la hexan) pentru a da compuşii din titlu (amestec a doi tetrazol regioizomeri). LC/MS $[M+H]^+$: 969,8.

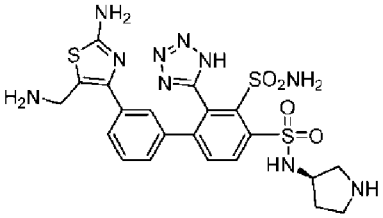
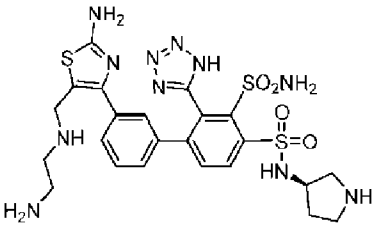
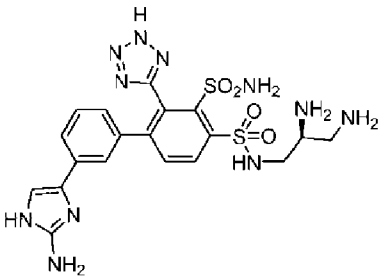
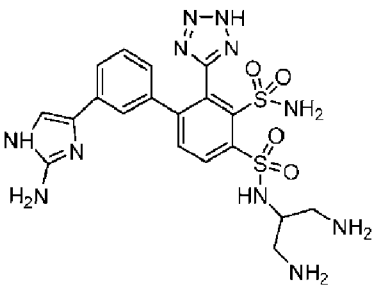
Etapa B : (*S*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^1-(1-amino-3-hidroxi-propan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

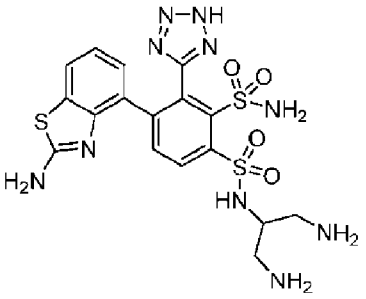
O soluţie din *terţ-butil* (*S*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi *terţ-butil* (*S*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat (283 mg, 0,292 mmol) a fost agitată în TFA/DCM (1/1, 2 mL) la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacţia a fost concentrată şi coevaporată cu toluen de 3 ori. Reziduul a fost redizolvat în TFA şi s-a încălzit la 80°C timp de 1 oră şi apoi s-a răcit la temperatura camerei şi s-a concentrat. Reziduul a fost dizolvat in DMSO (4 mL) şi s-a purificat prin Gilson (CH_3CN3-45%/apă cu 0,05% TFA). Fracţiile corecte au fost combinate şi s-au concentrat, s-au redizolvat in CH_3CN şi s-au adăugat 300 uL de HCl 1,25 M în MeOH. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră şi apoi s-a adăugat apă. Produsul a fost liofilizat pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 509,3.

Exemplele din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-N^1-(1-amino-3-hidroxi-propan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (imediat mai sus), pornind de la acizii borici sau esterii borici corespunzători şi iodaril sulfonamidele corespunzătoare care s-au preparat aşa cum a fost descris aici, sau care sunt disponibile din surse comerciale.

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS $[M+H]^+$
427	acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric; *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat şi *terţ-butil* (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamat		509
		(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-N^1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	

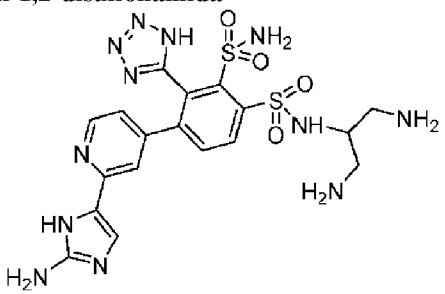
Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS $[M+H]^+$
428	acid (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil) boric; *terţ*-butil(*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat		531
		(*R*)-3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-N^4-(pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	
429	acid (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)boric; *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat şi *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat		508
		4-(2-amino-1H-benzo[d] imidazol-4-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
430	acid (2-aminochinolin-8-il)boric; *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod- 3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat şi *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat		519
		4-(2-aminochinolin-8-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
431	acid (3-(2-amino-5-(etoxicarbonil)tiazol-4-il)fenil)boric; *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat şi *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat		623
		etil 2-amino-4-(4'-(N-(1,-3 diaminopropan-2-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)tiazole-5-carboxilat	

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS $[M+H]^+$
432	acid (3-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)-5-(((terţ-butoxicarbonil)amino)metil)tiazo 1-4-il)fenil)boric; *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		578
		(*R*)-3'-(2-amino-5-(amino-metil)tiazol-4-il)-N^4-(pirolidin-3-il)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	
433	acid (3-(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)-5-(((2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil) amino)metil)tiazol-4-il)fenil)boric; *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazo1-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat		620
		(*R*)-3'-(2-amino-5-(((2-amino-etil)amino)metil)tiazo 1-4-il)-N^4-(pirolidin-3-il)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	
434	acid (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil) boric; (*S*)-N^1-(2,3-diaminopropil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă şi (*S*)-N^1-(2,3-diaminopropil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă		534
		(*S*)-3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-N^4-(2,3-diaminopropil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	
435	acid (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)boric; di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*;*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat şi *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat		534
		3'-(2-amino-1H-imidazol-4-il)-N4-(1,3-diaminopropan-2-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	
436	acid (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)boric; *di-*		525

Ex. Nr.	Intermediari	Structură/Denumire	LC/MS [M+H]+
	terţ-butil (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxi-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamide)propan-1,3-diil)dicarbamat şi *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat		
		4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	

Exemplul 437

4-(2-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A : di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-clorpiridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil) dicarbamat şi di-*terţ-butil* (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-clorpiridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat

$Pd(dppf)Cl_2$ (103 mg, 0,141 mmol), carbonat de sodiu (299 mg, 2,82 mmoli), acid (2-clorpiridin-4-il)boric (244 mg, 1,552 mmol) şi di-*terţ-butil* (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat şi *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil) dicarbamat (1500 mg, 1,411 mmol) s-au plasat intr-o fiolă de reacţie. S-au adăugat dioxan (10 mL) şi apă (3,5 mL). Reacţia a fost degazată şi s-a încălzit la 80°C timp de 4 ore. Reacţia a fost purificată prin cromatografie pe coloană (hexan 0-60%/AcOEt) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 1048,9.

Etapa B: 3-(Tributilstanil)imidazo[1,2-*a*]pirimidină

3-Bromimidazo[1,2-*a*]pirimidina (1,27 g, 6,41 mmoli) a fost dizolvată în THF anhidru (32,1 ml) şi s-a racit la -78°C. În picătură s-a adăugat clorură de Izopropil magneziu (3,53 ml, 7,05 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la -78°C timp de 10 minute, apoi s-a adăugat tributilclorstanan (2,422 g, 7,44 mmoli). Amestecul a fost agitat la -78°C timp de 10 minute, apoi a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost purificat prin cromatografie pe coloană (100% hexan până la AcOEt 90%/EtOH (3/1) la hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 410,4.

Etapa C: di-*terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil) şi di-terţ-butil (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat

Di-*terţ-butil* (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*] pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,3-diil) şi di-terţ-

butil (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat (0,899 g, 0,857 mmol) in DMF(3 mL) s-au adăugat la 3-(tributilstanil)imidazo[1,2-*a*]pirimidină (0,25 g, 0,612 mmol) urmat de paladiutetrakis (0,071 g, 0,061 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat şi încălzit la 90°C timp de 3 ore. Reacţia a fost purificată prin cromatografie pe coloană (100% hexan până la AcOEt 90%/EtOH ((3/1) la hexan) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 1132,1.

Etapa D: Di-*terţ-butil* (2-((4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat şi di-*terţ-butil* (2-((4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat

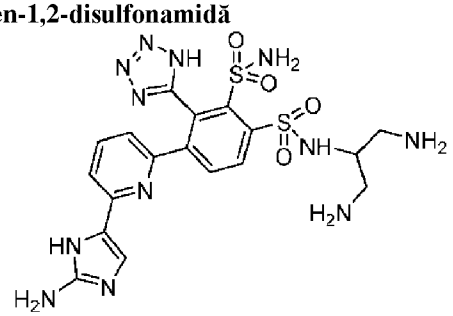
Di-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat şi di-terţ-butil (2-((2-(*N*,*N*-(bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat (89 mg, 0,079 mmol) a fost dizolvat in EtOH (1 mL). S-au adăugat hidrazină (24,69 µl, 0,787 mmol) şi apă (25 uL). Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 30 minute. Amestecul de reacţie brut a fost concentrat şi s-a utilizat direct în etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 1096.1.

Etapa E: 4-(2-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Di-*terţ-butil* (2-(4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi/benzil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat şi di-*terţ-butil* (2-((4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat (86 mg, 0,079 mmol) a fost agitat in DCM/TFA (2 mL/1 mL) la temperatura camerei timp de 0,5 oră. Amestecul de reacţie a fost concentrat şi coevaporat cu toluen de 3 ori. Reziduul a fost încălzit în TFA pur (2 mL) la 80°C timp de 45 minute. Reacţia a fost concentrată şi reziduul a fost purificat cu Gilson (CH_3CN 2-30%/apă cu 0,1% TFA), şi fracţiile corecte s-au concentrat şi s-au purificat ca bază liberă din nou cu Gilson (CH_3CN 2-30%/apă cu 0,1%NH_4OH). Fracţiile corecte s-au concentrat şi lioflizat pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 535,7.

Exemplul 438

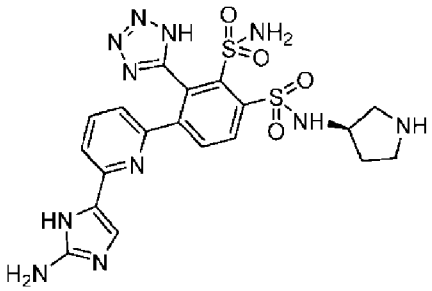
4-(6-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod similar sintezei 4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidei (Exemplul 437) pornind de la acid (6-clorpiridin-2-il)boric şi di-*terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1,3-diil)dicarbamat şi *di-terţ-butil* (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) propan-1,3-diil)dicarbamat. LC/MS [M+H]+: 535,4.

Exemplul 439

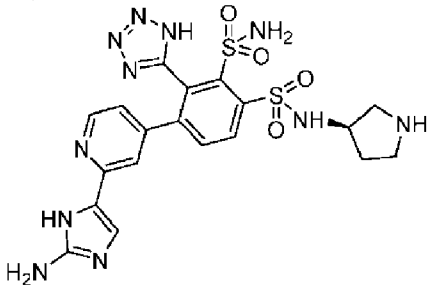
(*R*)-4-(6-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod similar sintezei 4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă, pornind de la acid (6-clorpiridin-2-il)boric şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-*3*-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat. LC/MS [M+H]+: 532,5.

Exemplul 440

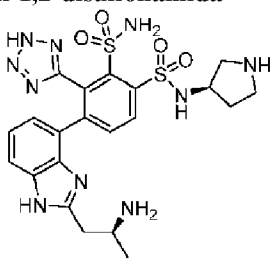
(*R*)-4-(2-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-N^1-(pirolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod similar sintezei 4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-N^1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă (Exemplul 12), pornind de la acid (2-clorpiridin-4-il)boric şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat şi *terţ-butil* (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-carboxilat. LC/MS [M+H]+: 532,2.

Exemplul 441

4-(2-((S)-2-Aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-((R)-pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 2',3'-Diamino-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă

O suspensie din 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (8 g, 9,13 mmoli), 2-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilină (7,24 g, 27,4 mmoli), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (1,055 g, 0,913 mmol) şi carbonat de sodiu (2,90 g, 27,4 mmoli) în dioxan (100 ml) şi apă (30 ml) a fost degazat şi încălzit la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost diluat cu AcOEt. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat pentru a da un amestec circa 1:1 de 3'-amino-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2'-nitro-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă şi 2',3'-diamino-N,N-bis(4-

metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă care a fost separat pe coloană ISCO (220 g, 0-30%, 30%, 30-100% AcOEt în hexan). LC/MS [M+H]+: 856 şi 886.

Etapa B: terţ-butil (S)-(4-((2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]1-3-il) amino)-4-oxobutan-2-il)carbamat

2',3'-Diamino-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamidă (1,5 g, 1,752 mmol), acid (S)-3-((terţ-butoxicarbonil)amino)butanoic (0,5 g, 2,46 mmoli) şi EDC (0,381 g, 2,452 mmoli) s-au adăugat intr-un balon de 100 ml cu 50 ml de DCM cu excepţia N,N-dimetilpiridin-4-aminei (0,321 g, 2,63mmoli) care s-a adăugat după un minut de agitare. Soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. apoi soluţia de reacţie a fost spălată cu $KHSO_4$ şi s-a uscat cu sulfat de magneziu. Solventul a fost îndepărtat pentru a da un solid care a fost trecut mai departe în etapa următoare. LC/MS $[M+H]^+$: 1042

Etapa C: terţ-butil (S)-(1-(4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d] imidazol-2-il)propan-2-il)carbamat

Terţ-butil (S)-(4-((2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamatul (1,752 g, 1,824 mmol) a fost dizolvat in acid acetic (40 ml) şi s-a agitat la 60°C timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat şi materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană eluând cu hexan/AcOEt. LC/MS [M+H]+: 1024

Etapa D: acid 2-(N,N-Bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((terţbutoxi-carbonil)amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic

Terţ-butil (S)-(1-(4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-il)carbamatul (1,43 g, 1,397 mmol) a fost dizolvat in 40 ml de THF la care s-a adăugat TBAF 1M (7 ml, 7 mmoli) şi s-a agitat timp de 30 minute. Reacţia a fost spălată cu $KHSO_4$ şi s-a extras cu acetat de etil şi s-a uscat ($MgSO_4$). Solventul a fost îndepărtat pentru a da un solid. LC/MS $[M+H]^+$: 924

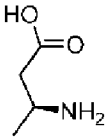
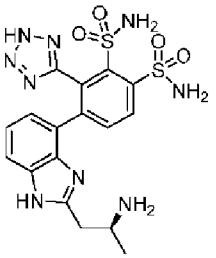
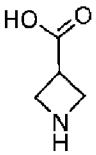
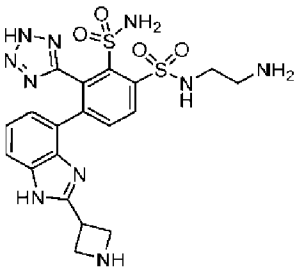
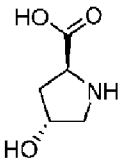
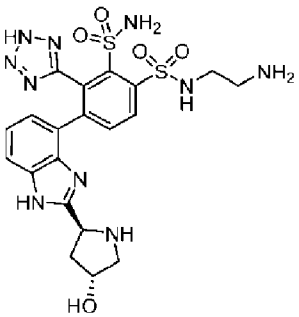
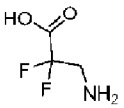
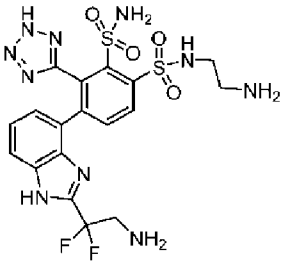
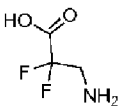
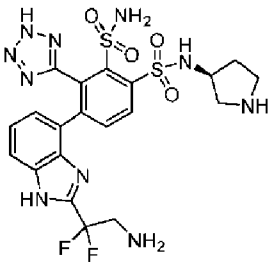
Etapa E: terţ-butil (R)-3-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

Acidul 2-(N,N-Bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((terţ-butoxicarbonil) amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzen sulfonic (0,2 g, 0,217 mmol), terţ-butil (R)-3-aminopirolidin-1-carboxilat (0,121 g, 0,650 mmol), TEA (0,091 ml, 0,650 mmol) şi NCS (0,087 g, 0,650 mmol) s-au adăugat într-un balon de 50 ml cu 15 ml THF şi s-au agitat timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat cu $Na_2S_2O_3$ apos timp de 30 minute, s-a diluat cu eter. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos şi s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat pentru a da un solid care a fost utilizat în etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 1108.

Etapa F: 4-(2-((S)-2-Aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-((R)-pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

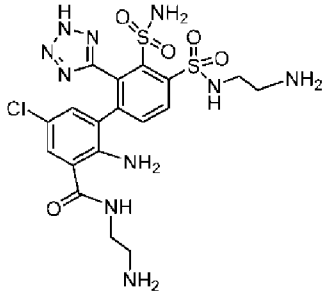
Terţ-butil (R)-3-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((terţ-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirolidin-1-carboxilatul (240 mg, 0,217 mmol) a fost dizolvat in 10 ml de DCM la care s-au adăugat 3 picături de anisol. După aceasta s-au adăugat 2 ml de TFA şi s-a agitat la temperatura camerei timp de două ore ca soluţie. Solventul a fost îndepărtat şi s-a adăugat toluen şi solventul a fost îndepărtat din nou sub vid. S-au adăugat 5 ml de TFA şi reacţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat pentru a da produsul brut sub forma unei suspensii care s-a fost purificat prin HPLC RP HPLC Gilson (3-37% apă în acetonitril cu 0,05% NH_4OH). LC/MS [M+H]+:274 (dication).

Compuşi din Tabelul de mai jos au fost sintetizaţi utilizând procedeul descris mai sus pentrur 4-(2-((S)-2-aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-((R)-pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-l)benzen-1,2-disulfonamidă utilizând acizii carboxilici indicaţi ca SM.

Ex Nr.	SM	Structură	Denumire	LC/MS $[M+H]^+$
442			(S)-4-(2-(2-aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	478
443			N1-(2-aminoetil)-4-(2-(azetidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	519
444			N1-(2-aminoetil)-4-(2-((2S,4R)-4-hidroxipirolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	549
445			4-(2-(2-amino-1,1-difluoretil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(2-aminoetil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	543
446			(S)-4-(2-(2-amino-1,1-difluoretil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	569

Exemplul 447

2-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-5-clor-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Etapa A: Metil 2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat

O suspensie din 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (7 g, 7,99 mmol), metil 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoate (6,64 g, 23,98 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,924 g, 0,799 mmol) şi carbonat de sodiu (2,54 g, 23,98 mmol) în dioxan (120 ml) şi apă (40 ml) a fost degazată şi s-a încălzit la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost diluat cu AcOEt. Stratul organic a fost spălat cu saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană ISCO (220 g, 0-30%, 30%, 30%-100% AcOEt in hexan). LC/MS [M+H]+: 899,53.

Etapa B: Acid 2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic

La o soluţie din metil 2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat (1,8 g, 2,002 mmoli) în THF (20,00 ml) şi MeOH (20 ml) s-a adăugat LiOH (10,01 ml, 20,02 mmoli) cu agitare la temperatura camerei. Soluţia rezultată a fost încălzită la temperatura camerei şi s-a agitat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu AcOEt (100 ml), Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos şi saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost utilizat direct în etapa următoare. LC/MS $[M+H]^+$: 885,52

Etapa C: terţ-butil (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]1-3-carboxamido)etil)carbamat

La o soluţie din N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină clorhidrat (0,650 g, 3,39 mmoli), acid 2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic (1,5 g, 1,695 mmol) şi terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (0,543 g, 3,39 mmoli) in DCM (30 ml) s-a adăugat la temperatura camerei N,N-dimetilpiridin-4-amină (0,207 g, 1,695 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore, s-a diluat cu eter (80 ml). Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos şi saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost utilizat direct în etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 1027,73

Etapa D: Acid 2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic

O soluţie din terţ-butil (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-ilcarboxamido)etil)carbamat (1,73g, 1,684 mmol) în THF (50 ml) a fost agitată cu fluorură de tetrabutilamoniu (6,74 ml, 6,74 mmol) la temperatura camerei. sub N_2 timp de 0,5 oră. Amestecul a fost diluat cu AcOEt. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos de două ori şi cu saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. Materialul brut a fost direct utilizat in etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 927,59.

Etapa E: terţ-butil (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-5-clor-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamat

La o soluţie din acid 2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfinic (0,8 g, 0,863 mmol), terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (0,415 g, 2,59 mmoli) şi trietilamină (0,361 ml, 2,59 mmol) in THF (20 ml) s-a adăugat NCS (0,346 g, 2,59 mmoli) la 0°C sub azot. Amestecul a fost agitat la aceeaşi temperatură timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost

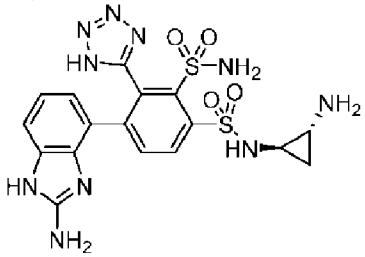
diluat cu eter (60 ml). Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu Na_2CO_3 1 M, $KHSO_4$ apos şi saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+: 1085,75. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (80 g ISCO, 0-40%, 40%, apoi 40-100% AcOEt in hexan). Compusul purificat a arătat LC/MS [M+H]+: 1119,79: Excesul de NCS a fost reacţionat în coloană cu terţ-butil (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamat pentru a forma terţ-butil (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-5-clor-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamat.

Etapa F: 2-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-5-clor-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Terţ-butil (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-5-clor-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamatul (0,41 g, 0,366 mmol) a fost dizolvat in DCM (20 ml) şi s-a agitat cu 5 ml TFA in prezenla a 0,2 ml anisol timp de 3 ore. Volatilele s-au îndepărtat la presiune redusă. Reziduul a fost separat pe o coloană cu schimbător de ioni (spălată mai întâi cu metanol, apoi spălată cu NH_3 7N in metanol pentru a colecta produsul dorit). Compusul de pe coloana cu schimbător de ioni a fost încălzit la 90°C în TFA (10 ml) într-un tub sigilat timp de 60 minute. TFA a fost îndepărtat şi materialul brut a fost purificat prin Gilson (AcCN 5-47% în apă cu 0,05% TFA) pentru a da un amestec din 2-amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-5-clor-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă şi N1-(2-aminoetil)-4-(3-(2-aminoetil)-6-clor-4-oxo-2-(trifluormetil)-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă. Soluţia a fost concentrată. Reziduul a fost separat prin TLC preparativă (1:1 DCM : NH_3 7N în metanol). LC/MS [M+H]+: 559,38 şi 637,43.

Exemplul 448

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: *terţ-butil* 4-(3-(*NN*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilat şi *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat

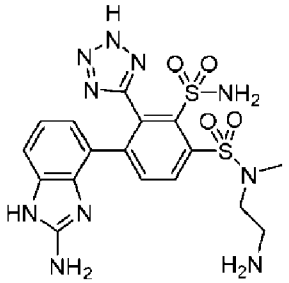
La o soluţie din *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat şi *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil) sulfonil)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat (0,2 g, 0,169 mmol) in THF (10 ml) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (0,372 ml, 0,372 mmol) (1,0 M în THF) la 0°C sub N_2. Amestecul de reacţie a fost diluat cu 10 mL de AcOEt, s-a spălat cu saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. Reziduul a fost dizolvat in 20 mL de DCM, urmat de adăugare succesivă de *terţ-butil* ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil)carbamat (0,044 g, 0,254 mmol), trietilamină (0,034 g, 0,339 mmol), *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (4,14 mg, 0,034 mmol) şi 1-clorpirolidin-2,5-dionă (0,045 g, 0,339 mmol). Amestecul de reacţie a fost concentrat şi s-a cromatografiat pe silicagel eluand cu 0-10% metanol în DCM pentru a da compuşii din titlu. $[M+H]^+$: 1251,56.

Etapa B: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din terţ-butil 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilat şi *terţ-butil* 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terţ*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (98 mg, 0,078 mmol) in DCM (0,5 mL) s-a adăugat anisol (85 mg, 0,783 mmol) şi TFA (893 mg, 7,83 mmoli) la 0°C. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0°C timp de 30 minute. După îndepărtarea volatilelor, reziduul a fost tratat cu coloană cu schimbător de ioni SCX (se încarcă proba şi se spală cu MeOH, produsul se eluează cu amoniac 7 N în MeOH) pentru a da amina liberă. Reziduul a fost dizolvat în TFA (893 mg, 7,83 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 0,5 oră. După îndepărtarea volatilelor reziduul a fost purificat prin HPLC cu fază reversată (ACN 0-30%/apă ca eluant, 0,05% hidroxid de amoniu ca aditiv) pentru a da produsul dorit. LC/MS $[M+H]^+$: 491,37.

Exemplul 449

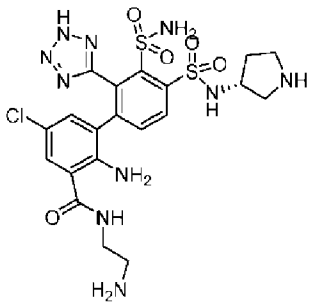
4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N^1-(2-aminoetil)-N^1-metil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Acest Compus a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 448, pornind de la terţ-butil (2-(metilamino)etil)carbamat. LC/MS $[M+H]^+$: 493,38.

Exemplul 450

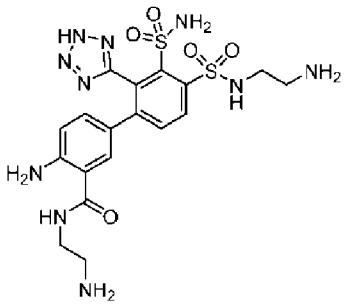
(R)-2-Amino-N-(2-aminoetil)-5-clor-4'-(N-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Acest Compus a fost preparat urmând acelaşi procedeu ca în Exemplul 447 utilizând terţ-butil (R)-3-aminopirolidin-1-carboxilat pentru a alcătui sulfonamida. LC/MS [M+H]+: 586.

Exemplul 451

4-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă



Etapa A: Metil 4-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat

Terţ-butil (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat (1 g, 1,071 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,025g, 0,021 mmol), carbonat de sodiu (0,34 g, 3,21 mmol) şi metil 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoate (0,891 g, 3,21 mmol) s-au adăugat într-un balon de 50 ml echipat cu o bară de agitare şi un condensator de reflux. Balonul a fost pus apoi sub azot şi s-a adăugat solvent. Reacţia a fost agitată peste noapte la 80°C. Reacţia a fost diluată cu acetat de etil şi s-a spălat cu apă. Stratul organic a fost uscat cu sulfat de magneziu şi solventul a fost îndepărtat pentru a da o suspensie care a fost purificată pe coloană (acetat de etil in hexan 0 - 30 menţinut 30 - 100%) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 958

Etapa B: Acid 4-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic

Metil 4-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilatul (1 g, 1,025 mmol) a fost dizolvat în metanol şi dioxan şi s-a adăugat LiOH 1M (5,22 ml, 5,22 mmoli) şi s-a agitat la 70°C peste noapte. Soluţia a fost acidulată cu HCl 2M şi solventul organic a fost îndepărtat sub vid. Organicele au fost extrase apoi cu acetat de etil, s-au uscat şi solventul a fost îndepărtat pentru a da un solid. LC/MS [M+H]+: 943.

Etapa C: Terţ-butil (2-((4'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamat

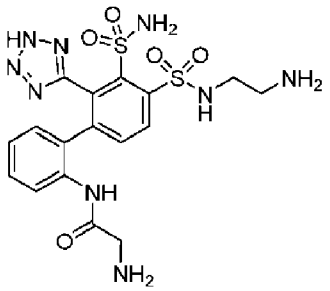
Acid 4-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilic (0,13 g, 0,138 mmol), terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (0,055 g, 0,345 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amină (0,025 g, 0,207 mmol), N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (0,053 g, 0,345 mmol) s-au adăugat într-un balon de 50 ml cu 20 ml de DCM cu excepţia N,N-dimetilpiridin-4-aminei care s-a adăugat după un minut de agitare. Soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi soluţia de reacţie a fost spălată cu $KHSO_4$ şi s-a uscat cu sulfat de magneziu. Solventul a fost îndepărtat sub vid pentru a da produsul care a fost trecut mai departe pentru Etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 1086

Etapa D: 4-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamidă

Terţ-butil (2-((4'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamatul (0,15 g, 0,138 mmol) a fost dizolvat in 10 ml de DCM la care s-au adăugat 3 picături de anisol. După aceasta, s-au adăugat 2 ml de TFA şi soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat, s-a adăugat toluen şi solventul a fost îndepărtat din nou. S-au adăugat 5 ml de TFA şi reacţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat pentru a da produsul brut sub forma unei suspensii care a fost purificată prin RP HPLC Gilson (3-37% apă în acetonitril cu 0,05% NH_4OH) pentru a da compusul din titlu. LC/MS [M+H]+: 263 (dication).

Exemplul 452

2-Amino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamidă



Etapa A: terţ-butil (2-((2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamat

Carbonat de sodiu (0,17 g, 1,606 mmol), terţ-butil (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat (0,50 g, 0,535 mmol), acid (2-aminofenil)boric (0,220 g, 1,606 mmol) şi tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,0069 g, 0,0054 mmol) s-au adăugat într-un balon de 50 ml echipat cu o bară de agitarea şi un condensator de reflux. Balonul a fost apoi pus sub azot şi s-a adăugat solvent. Reacţia a fost agitată peste noapte la 80°C. Reacţia a fost diluată cu acetat de etil şi s-a spălat cu apă. Stratul organic a fost uscat cu sulfat de magneziu şi solventul a fost îndepărtat pentru a da o suspensie care a fost purificată pe coloană (acetat de etil în hexan 0 -30 menţinut 30 - 100%) pentru a da produsul pur sub forma unui solid. LC/MS [M+H]+: 899

Etapa B: terţ-butil (2-((3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-((tert butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamat

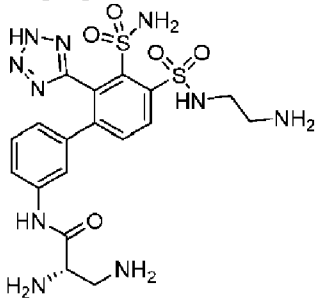
Acid 2-((terţ-butoxicarbonil)amino)acetic (0,146 g, 0,834 mmol), N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (0,13 g, 0,834 mmol) şi terţ-butil (2-(2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat (0,25 g, 0,278 mmol) s-au adăugat într-un balon de 50 ml cu 25 ml de DCM cu excepţia N,N-dimetilpiridin-4-aminei (0,051 g, 0,417 mmol) care s-a adăugat după un minut de agitare. Soluţia a fost agitată la temperatura camerei peste weekend. Soluţia de reacţie a fost spălată cu $KHSO_4$ şi s-a uscat cu sulfat de magneziu. Solventul a fost îndepărtat pentru a da un lichid care a fost purificat prin cromatografie pe coloană pentru a da produsul pur LC/MS $[M+H]^+$: 1056

Etapa C: 2-Amino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamidă

Terţ-butil (2-((3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2'-(2-((terţ-butoxicarbonil) amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido) etil)carbamatul (0,206 g, 0,195 mmol) a fost dizolvat in 10 ml de DCM la care s-au adăugat 3 picături de anisol. S-au adăugat 2 ml de TFA şi soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat, s-a adăugat toluen şi solventul a fost îndepărtat din nou. S-au adăugat 5 ml de TFA şi reacţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat pentru a da produsul brut sub forma unei suspensii care fost purificată prin RP HPLC Gilson (3-37% apă în acetonitril cu 0,05% NH_4OH) pentru a da un solid. LC/MS [M+H]+: 248 (dication).

Exemplul 453

(S)-2,3-Diamino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamidă



Etapa A: terţ-butil (2-((3'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamat

Carbonat de sodiu (0,34 g, 3,21 mmoli), terţ-butil (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) etil)carbamat (1 g, 1,071 mmol), acid (3-aminofenil)boric (0,440 g, 3,21 mmoli) şi tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,012 g, 0,0107 mmol) s-au adăugat într-un balon de 100 ml echipat cu o bară de agitare şi condensator de reflux. Balonul a fost pus sub azot şi s-a adăugat solvent. Reacţia a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. Reacţia a fost diluată cu acetat de etil şi s-a spălat cu apă. Stratul organic a fost uscat cu sulfat de magneziu şi solventul a fost îndepărtat pentru a da o spumă care a fost purificată pe coloană (acetat de etil in hexani 0 -30 menţinut 30 -100%) pentru a da un solid LC/MS $[M+H]^+$: 899.

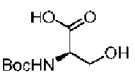
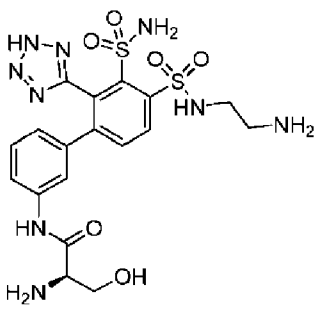
Etapa B: di-terţ-butil (3-((3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropan-1,2-diil)(S)-dicarbamat

Acid (S)-2,3-bis((terţ-butoxicarbonil)amino)propanoic (0,169 g, 0,556 mmol), N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (0,080 g, 0,556 mmol) şi terţ-butil (2-(3'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat (0,2 g, 0,222 mmol) s-au adăugat într-un balon de 50 ml cu 25 ml de DCM cu excepţia N,N-dimetilpiridin-4-aminei (0,041 g, 0,334 mmol) care s-a adăugat după un minut de agitare. Soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Soluţia de reacţie a fost spălată cu $KHSO_4$ şi s-a uscat cu sulfat de magneziu. Solventul a fost îndepărtat pentru a da un ulei. LC/MS [M+H]+: 1186

Etapa C: (S)-2,3-Diamino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamidă

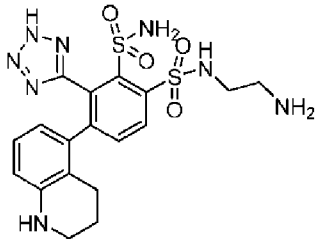
Di-terţ-butil (3-((3'-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((terţ-butoxi-carbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) amino)-3-oxopropan-1,2-diil)(S)-dicarbamatul (0,263g, 0,222 mmol) a fost dizolvat in 10 ml de DCM la care s-au adăugat 3 picături de anisol. Apoi s-au adăugat 2 ml de TFA şi soluţia a fost agitată la temperatura camerei timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat, s-a adăugat toluen şi solventul a fost îndepărtat din nou. S-au adăugat 5 ml de TFA şi reacţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat pentru a da produsul brut sub forma unei suspensii. LC/MS [M+H]+: 263 şi 291. Produsul a fost purificat cu RP HPLC Gilson (3-37% apă în acetonitril cu 0,05% NH_4OH) pentru a da produsul sub forma unui solid.

Compusul din Tabelul de mai jos a fost sintetizat utilizând procedeul descris mai sus şi acidul carboxilic indicat.

Ex Nr.	SM	Structură	Nume	LC/MS [M+H]+
454			(R)-2-amino-N-(4'-(N-(2-aminoetil) sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-hidroxipropanamidă	526

Exemplul 455

N1-(2-Aminoetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrochinolină

Un amestec din 5-brom-1,2,3,4-tetrahidrochinolină (1,5 g, 7,07 mmoli),4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (5,39 g, 21,22 mmoli), PCy3 PdG2 (0,835 g, 1,415 mmol) şi acetat de potasiu (2,082 g, 21,22 mmoli) în dioxan (150 ml) a fost degazat şi încălzit la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost filtrat şi la filtrat s-au adăugat 100 ml apă şi eter (100 ml). Organicul a fost separat, s-a uscat (MgSO4), şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+: 260 (dication).

Etapa B: N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzen–sulfonamidă

O suspensie din 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidrochinoline (1,775 g, 6,85 mmoli), 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (3 g, 3,43 mmoli), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,396 g, 0,343 mmol) şi carbonat de sodiu (1,089 g, 10,28 mmoli) in 1.4-dioxan (80 ml) şi apă (25.00 ml) a fost degazat şi încălzit la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost diluat cu AcOEt. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat pe coloană (80 g, 0-30% EtAOc, apoi 30 % AcOEt şi 30-100% AcOEt in hexan). LC/MS [M+H]+: 811,85

Etapa C: Acid 2-(N,N-Bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)benzensulfonic

O soluţie din N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2,3g, 2,61 mmoli) şi THF (100 ml) a fost agitată cu fluorură de tetrabutilamoniu (7,83 ml, 7,83 mmoli) la temperatura camerei sub N_2 timp de 0,5 oră. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos şi saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. Materialul brut a fost direct utilizat in etapa următoare LC/MS [M+H]+: 781.

Etapa D: terţ-butil (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)fenil)sulfonamido) etil)carbamat

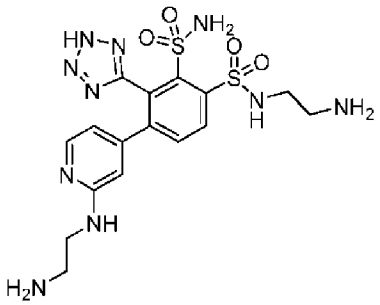
La o soluţie din acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)benzensulfonic (0,2 g, 0,256 mmol) şi terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (0,123 g, 0,768 mmol) in THF (30 ml) s-a adăugat la temperatura camerei NCS (0,103 g, 0,768 mmol).. Amestecul a fost agitat timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost agitat cu $Na_2S_2O_3$ apos timp de 30 minute şi s-a diluat cu eter 60 ml. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos şi saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+: 939,94.

Etapa E: N1-(2-aminoetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

Terţ-butil (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (0,21 g, 0,224 mmol) a fost dizolvat in DCM (10 ml). Soluţia a fost agitată la temperatura camerei. timp de 2 ore cu TFA (10 ml) şi două picături de anisol şi s-a concentrat. Reziduul a fost încălzit la 80°C în 10 ml TFA timp de 40 minute. TFA a fost îndepărtat şi materialul brut a fost purificat cu Gilson (5-42% AcCN in apă cu 0,05% NH_4OH). Soluţia a fost concentrată. Produsul a fost uscat la vid (0,010 psi) LC/MS [M+H]+: 479,33.

Exemplul 456

N1-(2-Aminoetil)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: terţ-butil (2-((4-brompiridin-2-il)amino)etil)carbamat

3-Brom-2-fluorpiridină (3,46 g, 19,66 mmoli), terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (3,15 g, 19,66 mmoli) şi K_2CO_3 (8,15 g, 59,0 mmoli) in DMSO (40 ml) s-au agitat la 80°C peste noapte. Excesul de carbonat a fost filtrat şi s-a spălat cu AcOEt. Amestecul a fost diluat cu apă (60 ml), s-a extras cu eter (100ml). Extractul a fost spălat cu saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. Materialul brut a fost purificat pe coloană (120 g ISCO, 0-30, 30, 30-100% AcOEt in hexan) LC/MS [M+H]+: 375,20, 373,25.

Etapa B: (2-((2-((terţ-Butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)boric acid

Un amestec din terţ-butil (2-((4-brompiridin-2-il)amino)etil)carbamat (4,515 g, 14,28 mmoli), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (10,88 g, 42,8 mmoli), PCy3 PdG2 (1,686 g, 2,86 mmoli) şi acetat de potasiu (4,20 g, 42,8 mmoli) în dioxan (100 ml) a fost degazat şi s-a încălzit la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost filtrat şi la filtrat s-au adăugat 100 ml $KHSO_4$ saturat apos şi eter (100 ml). Organicul a fost separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat ($MgSO_4$ şi s-a concentrat. LC/MS $[M+H]^+$: 282,39

Etapa C: terţ-butil (2-((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)amino) etil)carbamat

O suspensie din 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (7,45 g, 8,51 mmoli), acid (2-((2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)boric (7,17 g, 25,5 mmoli), carbonat de sodiu (2,70 g, 25,5 mmoli) şi tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (0,983 g, 0,851 mmol) în dioxan (100 ml) şi apă (30 ml) a fost degazată şi s-a încălzit la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost diluat cu AcOEt şi s-a spălat cu $KHSO_4$ apos, şi saramură. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin ISCO (120 g, 0-30, 30, 30-100, 100 % AcOEt in hexan). LC/MS $[M+H]^+$: 986,09.

Etapa D: Acid 2-(N,N-Bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((2-((terţ-butoxi-carbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il) benzensulfonic

O soluţie din terţ-butil (2-((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)amino) etil)carbamat (5,6 g, 5,68 mmoli) şi THF (100 ml) a fost agitată cu fluorură de tetrabutilamoniu (17,05 ml, 17,05 mmoli) la temperatura camerei. timp de 0,5 oră. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu $KHSO_4$ saturat apos şi saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+: 885,86

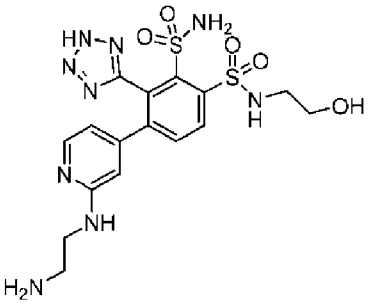
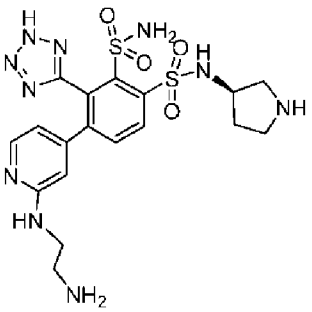
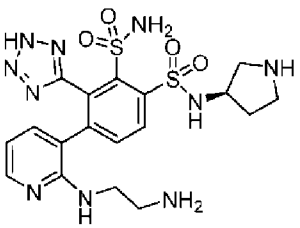
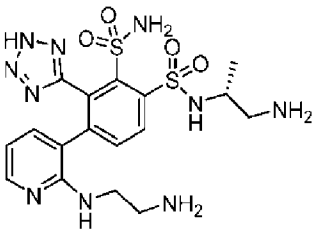
Etapa E: terţ-butil (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((2-((terţ-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamat

Terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (0,0543, 0,339 mmol), NCS (0,0453 g, 0,339 mmol) şi acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((2-((terţ-butoxicarbonil) amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic (0,1 g, 0,113 mmol) s-au adăugat într-un balon de 50 ml cu 15 ml THF şi s-au agitat timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat cu $Na_2S_2O_3$ apos timp de 30 minute şi s-a diluat cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat pentru a da un solid care a fost utilizat în etapa următoare. LC/MS [M+H]+: 1044

Etapa F: N1-(2-Aminoetil)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

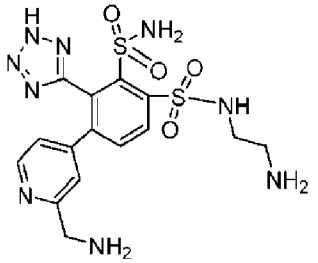
Terţ-butil (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-((2-((terţ-butoxi-carbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil) sulfonamido)etil)carbamatul (0,118 g, 0,113 mmol) a fost dizolvat in 10 ml de DCM la care s-au adăugat 3 picături de anisol. S-au adăugat 2 ml de TFA şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei. timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat, s-a adăugat toluen şi solventul a fost îndepărtat din nou. S-au adăugat 5 ml de TFA şi reacţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat pentru a da produsul brut sub forma unei suspensii care a fost purificată prin HPLC pentru a da un solid. LC/MS [M+H]+: 242 (dication).

Compuşii din Tabelul de mai jos s-au sintetizat utilizand procedeul descris mai sus pentru Exemplul 456 şi intermediarii corespunzători preparaţi aşa cum a fost descris aici.

Ex. Nr.	Structură	Nume	GM	LC/MS $[M+H]^+$
457		4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-N1-(2-hidroxietil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	483	484
458		(R)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	508	509
459		(R)-4-(2-((2-Aminoetil)amino)piridin-3-il)-N1-(pirolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	508	509
460		(R)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-3-il)-N1-(1-aminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	496	497

Exemplul 461

N1-(2-Aminoetil)-4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: Acid (2-(((terţ-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)boric

Un amestec din terţ-butil ((4-brompiridin-2-il)metil)carbamat (0,8 g, 2,79 mmoli), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,122 g, 8,36 mmoli), PCy3 PdG2 (0,329 g, 0,557 mmol) şi acetat de potasiu (0,820 g, 8,36 mmoli) în dioxan (40 ml) a fost degazat şi încălzit la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost filtrat şi la filtrat s-au adăugat 100 ml $KHSO_4$ saturat apos şi eter (100 ml). Organicul a fost separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+: 253,28.

Etapa B: terţ-butil ((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)metil) carbamat

O suspensie din 3-iod-N,N-bis(4-metoxibenzil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benzensulfonamidă (2 g, 2,283 mmoli), acid (2-(((terţ-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)boric (1,727 g, 6,85 mmoli), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (0,264 g, 0,228 mmol) şi carbonat de sodiu (0,726 g, 6,85 mmoli) in dioxan (70 ml) şi apă (20 ml) a fost degazată şi încălzită la 80°C timp de 17 ore. Amestecul a fost diluat cu AcOEt şi s-a spălat cu saramură. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană ISCO (80 g, 0-30%, 30%, 30-100% AcOEt in hexan). Produsul dorit a fost eluat la 100% AcOEt. LC/MS [M+H]+: 956,96.

Etapa C: acid 2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-(((terţ-butoxicarbonil) amino)metil)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonic

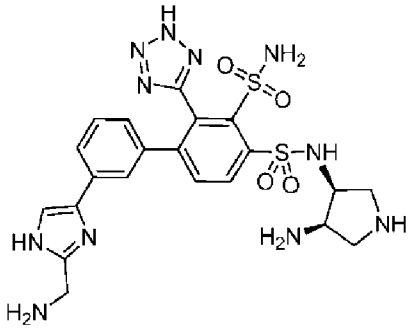
O soluţie din terţ-butil ((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)metil) carbamat (0,6 g, 0,627 mmol) în THF (20 ml) a fost agitată cu fluorură de tetrabutilamoniu (1,882 ml, 1,882 mmol) la temperatura camerei. timp de 0,5 oră. Amestecul a fost diluat cu AcOEt, s-a spălat cu $KHSO_4$ saturat apos şi saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+: 856,85.

Etapa D: N1-(2-Aminoetil)-4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

La o soluţie din terţ-butil ((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-hidrosulfonil-2-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)piridin-2-il)metil)carbamat (0,15 g, 0,175 mmol) şi terţ-butil (2-aminoetil)carbamat (0,112 g, 0,701 mmol) in THF (20 ml) s-a adăugat NCS (0,068 g, 0,508 mmol) la temperatura camerei.. Amestecul a fost agitat timp de 30 minute. Amestecul de reacţie a fost agitat cu $Na_2S_2O_3$ apos timp de 30 minute şi s-a diluat cu eter 60 ml. Stratul organic a fost separat, s-a spălat cu $KHSO_4$ apos şi saramură, s-a uscat pe $MgSO_4$ şi s-a concentrat. LC/MS [M+H]+:: 1015,11. Reziduul a fost dizolvat in DCM (5 ml) şi s-a agitat la temperatura camerei. cu 2 ml TFA şi două picături de anisol timp de 2 ore şi s-a concentrat. Reziduul a fost încălzit la 80°C în 2 ml TFA timp de 40 minute. TFA a fost îndepărtat, şi materialul brut a fost purificat cu Gilson (3-37% AcCN în apă cu 0,05% hidroxid de amoniu). Soluţia a fost concentrată. LC/MS [M+H]+: 454,25.

Exemplul 462

(*R*)-3'-(2-(aminometil)-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-(2-aminopropil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil] -3,4-di sulfonamidă



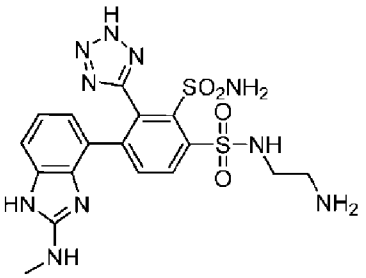
Etapa A: (3*R*,4*S*)-terţ-butil-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil) sulfamoil)-3'-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

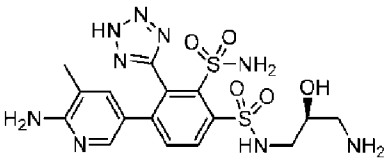
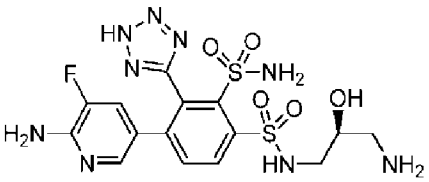
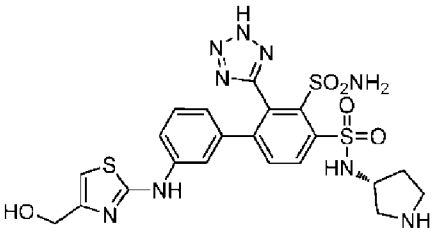
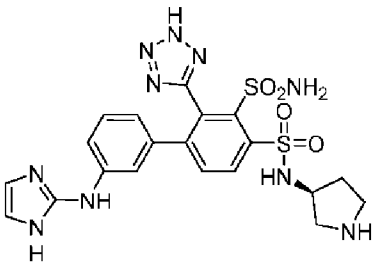
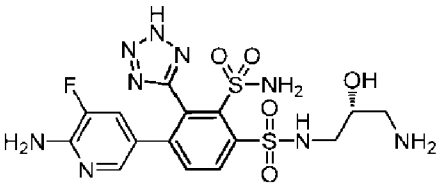
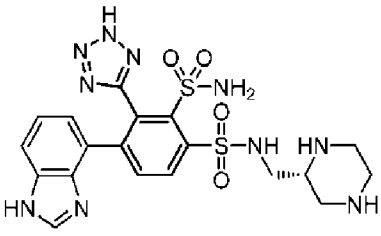
La o soluţie din (3*R*,4*S*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,9 g, 0,81 mmol) in 1,4-dioxan (10 mL) şi apă (2,5 mL) s-a adăugat *terţ-butil* ((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil) carbamat (0,5 g, 1,21 mmol), Na_2CO_3 (0,26 g, 2,43 mmoli) şi Pd(dppf)Cl_2 aduct cu CH_2Cl_2 (132 mg, 0,16 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (25 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 15 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 20 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluand cu 60% EA in PE pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M+1]^+$: 1254.

Etapa B: 3'-(2-(Aminometil)-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-((3*S*,4*R*)-4-aminopirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă

La o soluţie agitată din (3*R*,4*S*)-*terţ-butil*-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-(2-(((*terţ*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido) pirolidin-1-carboxilat (0,48 g, 0,38 mmol) in DCM (5 mL) s-a adăugat TFA (2 mL) la 0°C. Soluţia a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost coevaporat cu anisol (3 x 3 mL) sub vid şi s-a utilizat în etapa următoare fără altă purificare. Produsul brut a fost dizolvat în TFA (4 mL). Soluţia a fost agitată la 80°C timp de 1 oră. Soluţia rezultată a fost concentrată sub vid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 6 min; Detector: UV 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M+1]^+$: 560; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD + DC1): δ 8,74 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H).

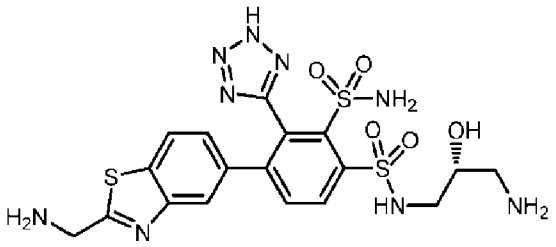
Utilizând aceleaşi procedee generale descrise în Exemplul 462, înlocuind cu reactanţii şi reactivii adecvaţi, preparaţi aşa cum a fost descris aici sau disponibili comercial, au fost sintetizaţi şi caracterizaţi prin LC/MS următorii compuşi.

Ex. Nr.	**Structură**	**Denumire**	LC/MS $[M+H]^+$
467		*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(metil amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	491
468		(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-	484

Ex. Nr.	**Structură**	**Denumire**	LC/MS $[M+H]^+$
		amino-5-metilpiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	
469		(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-fluorpiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	488
470		(*R*)-3'-((4-(hidroximetil)tiazol-2-il) amino)-*N*4-(pirolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamidă	578
472		(*R*)-*N*1-(3 - (aminometil)pirolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă diclorhidrat	531
478		(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-fluorpiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	488
481		(*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	519

Exemplul 463

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (2,5 g, 2,59 mmoli) in 1,4-dioxan (30 mL) şi apă (7 mL) s-a adăugat 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amină (1,3 g, 4,67 mmoli), Na_2CO_3 (0,83 g, 7,78 mmoli) şi $PdCl_2$(dppf) aduct cu CH_2Cl_2 (0,43 g, 0,52 mmol) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de 3 ori şi s-a agitat timp de 12 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, s-a stins cu apă (150 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 150 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu 80 % EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 986.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (2,0 g, 2,03 mmoli) in ACN (20 mL) s-au adăugat $CuBr_2$ (0,54 g, 2,43 mmoli) şi *terţ-butil* nitrit (0,34 g, 3,24 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (150 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 150 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (150 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu EA 35% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1049 : 1051.

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-brombenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,85 g, 0,81 mmol) in DMF (10 mL) s-au adăugat $Zn(CN)_2$ (0,19 g, 1,62 mmol) şi precatalizator *t*-BuXPhos G3 (0,13 g, 0,16 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost degazat cu azot de 3 ori şi s-a agitat timp de 1 oră la 55°C. Amestecul rezultat a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, s-a stins cu apă (100 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu Na_2CO_3 saturat apos (2 x 100 mL) şi $FeSO_4$ (2 x 100 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel, eluând cu 50% EA în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

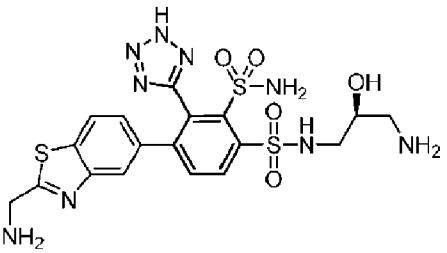
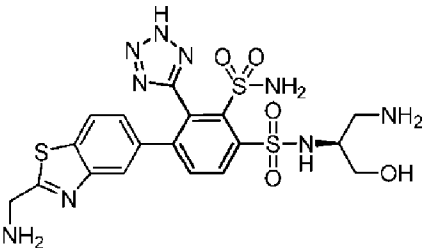
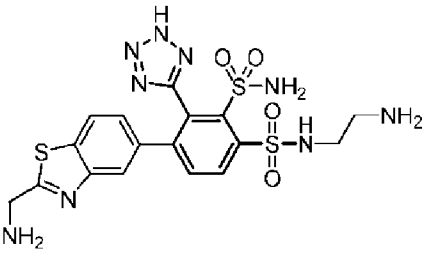
Etapa D: (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,54 g, 0,11 mmol) in MeOH (6 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2$/C (20% in greutate, 0,3 g, 2,14 mmoli, 20%) sub azot. Acest amestec a fost degazat de trei ori cu hidrogen. Amestecul a fost agitat la 25°C timp de 2 ore sub hidrogen la 15 atm. Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat in etapa următoare fără altă purificare: LCMS $[M + 1]^+$: 1000.

Etapa E: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

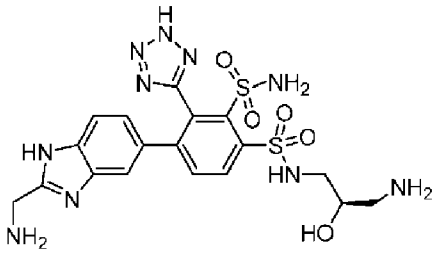
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand (*R*)-*terţ*-*butil* (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (0,34 g, 0,34 mmol) pentru a da produs brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge C18 OBD Prep 100A, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L, NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 5% B până la 25% B în 8 min; Detector: UV 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 540; ^1H RMN (400 MH_z, DMSO-d_6 + DCl): δ 8,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,2-8,05 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,2 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,19-2,91 (m, 3H), 2,74 (t, *J*= 10,8 Hz, 1H).

Utilizând aceleaşi procedee generale descrise în Exemplul 463, înlocuind cu reactanţii şi reactivii adecvaţi, preparaţi aşa cum a fost descris aici sau disponibili comercial, au fost sintetizaţi şi caracterizaţi prin LC/MS următorii compuşi

Ex. Nr.	Structură	Nume	LC/MS $[M+H]^+$
473		(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	540
475		(*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*] tiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	540
476		*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil) benzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	510

Exemplul 464

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ*-*butil* (3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-2-hidroxi-propil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ*-*butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod -3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat (1,50 g, 1,56 mmol) in 1,4-dioxan (15 mL) şi apă (3 mL) s-a adăugat $PdCl_2$(dppf) aduct cu CH_2Cl_2 (0,25 g, 0,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamină (0,55 g, 2,33 mmoli) şi Na_2CO_3 (0,50 g, 4,67 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA în 70% PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu sub forma unui solid: LCMS $[M + H]^+$: 944.

Etapa B: *terţ*-*butil*-*N*-[(2*R*)-3-({4-[3-amino-4-(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen}sulfonamido)-2-hidroxipropil]carbamat

La o soluţie din acid 2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)acetic (0,23 g, 1,28 mmol) şi HATU (0,53 g, 1,40 mmol) in DMF (10 mL) s-au adăugat la temperatura camerei (*R*)-*terţ*-*butil* (3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat (1,10 g, 1,17 mmol) şi DIEA (0,31 mL, 1,75 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 1101.

Etapa C:*terţ*-*butil*-*N*-{[5-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzo-diazol-2-il]metil}carbamat

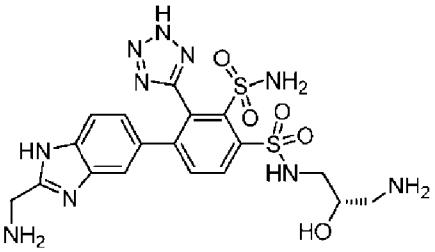
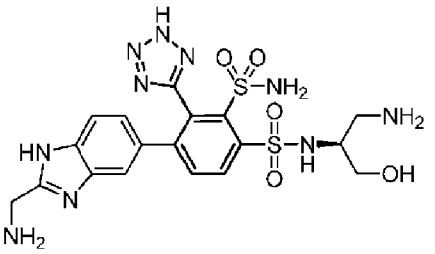
O soluţie din *terţ*-*butil*-*N*-[(2*R*)-3-({4-[3-amino-4-(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benzen}sulfon-amido)-2-hidroxipropil]carbamat (0,70 g, 0,64 mmol) în HOAc (10 mL) a fost agitată timp de 2 ore la 55°C. Amestecul rezultat a fost stins cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 1083.

Etapa D: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand *terţ*-*butil*-*N*-{[5-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamat (0,50 g, 0,46 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de

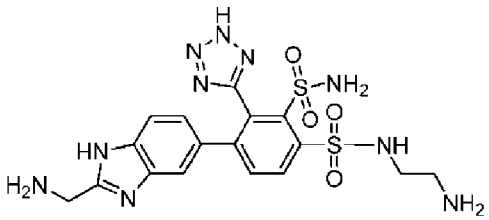
curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 25% B în 8 min; Detector: UV 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 3,5 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 523; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H).

Compuşii din Tabelul de mai jos s-au sintetizat utilizand procedeul descris mai sus pentru exemplul 464 şi intermediarii corespunzători preparaţi aşa cum a fost descris aici.

Ex. Nr.	Structură	Nume	LC/MS $[M+H]^+$
465		(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	523
474		(*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo [*d*] imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	523

Exemplul 466

***N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A: *terţ-butil* (2-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 464, Etapa A, utilizand *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamat (1,40 g, 1,50 mmol): LCMS $[M + H]^+$: 914.

Etapa B: 2-Metoxibuta-1,3-diene; *terţ-butil* *N*-({[2-amino-4-(3-{bis[(4-metoxifenil) metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] fenil)fenil]carbamoil}metil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 464, Etapa B, utilizand *terţ-butil* (2-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil) carbamat (1 g, 1,09 mmol): LCMS $[M + H]^+$: 1071.

Etapa C: *terţ-butil*-*N*-{[5-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraaza-biciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil} carbamat

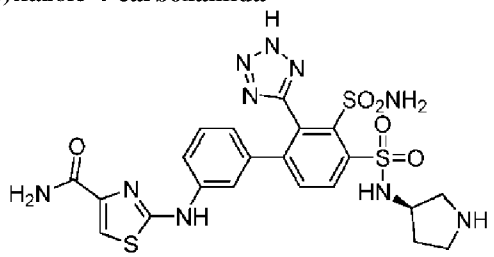
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 464, Etapa C, utilizand *terţ-butil-N*-({[2-amino-4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetra-azabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil]carbamoil}metil) carbamat (0,65 g, 0,61 mmol): LCMS [M + H]$^+$: 1053.

Etapa D: *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand *terţ-butil-N*-{[5-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terţ*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraaza-biciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il] metil}carbamat (0,46 g, 0,44 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 5 µm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 1% B până la 20% B în 7 min; Dettector: UV 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + H]$^+$: 493; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD + DCl): δ 8,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,7 Hz, 1,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Exemplul 471

(*R*)-2-((4'-(*N*-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazole-4-carboxamidă



Etapa A: (*R*)-metil-2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1-(*terţ*-butoxi carbonil)pirolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazole-4-carboxilat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil*-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod -3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (2,0 g, 2,084 mmoli) in 1,4-dioxan (16 mL) şi apă (4 mL) s-a adăugat metil-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazole-4-carboxilat (0,75 g, 2,08 mmoli), Na_2CO_3 (0,221 g, 2,08 mmoli) şi Pd(dppf)Cl_2 aduct cu CH_2Cl_2 (1,7 g, 2,084 mmoli)) la temperatura camerei. Amestecul a fost degazat cu azot de trei ori. Amestecul de reacţie a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (200 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 200 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 200 mL) şi saramură (3 x 200 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 70% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + H]$^+$: 1066.

Etapa B: (*R*)-2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1-(*terţ*-butoxi-carbonil)pirolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazole-4-carboxilic acid

La o soluţie din (*R*)-metil 2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1-(*terţ*-butoxicarbonil)pirolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazole-4-carboxilat (0,89 g, 0,84 mmol) în THF (4 mL) şi MeOH (4 mL) s-a adăugat cu incetul o soluţie apoasă de NaOH (2 N, 1,67 mL, 3,34 mmoli). Soluţia de reacţie a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluţiei a fost ajustată la 6□7 cu HCl apos 1 N. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid pentru a da un solid. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 40

mL/min; Gradient: 0% B până la 100% B în 30 min; Detector: UV 254 şi 280 nm; Timp de retenţie: 8 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu. LCMS $[M + H]^+$: 1052.

Etapa C: (*R*)-*terţ-butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((4-carbamoil-tiazol-2-il)amino)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat

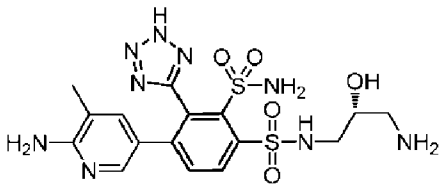
La o soluţie agitată din acid (*R*)-2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1-(*terţ*-butoxicarbonil)pirolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazole-4-carboxilic (0,4 g, 0,38 mmol) in THF (4 mL) s-au adăugat într-o baie de gheaţă clorură de amoniu (0,10 g, 1,90 mmol), HATU (0,29 g, 0,76 mmol) şi TEA (0,16 mL, 1,14 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (50 mL) şi s-a extras cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (3 x 50 mL) şi saramură (3 x 50 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel şi s-a eluat cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 1051.

Etapa D: (*R*)-2-((4'-(*N*-(pirolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazole-4-carboxamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand (*R*)-*terţ-butil*-3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3'-((4-carbamoiltiazol-2-il)amino)-2-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirolidin-1-carboxilat (0,32 g, 0,30 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană Atlantis Prep T3 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 15% B până la 30% B în 8 min; Detector: UV 254 şi 220 nm. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 591; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H).

Exemplul 477

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamat

La o soluţie din acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il) benzensulfonic (2,20 g, 2,84 mmoli) in THF (20 mL) s-a adăugat la 0°C NCS (0,78 g, 7,51 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei sub azot. La amestecul de reacţie s-au adăugat în picătură la 0°C (*S*)-*terţ-butil* (3-amino-2-hidroxipropil)carbamat (1,10 g, 5,79 mmoli) şi TEA (1,46 mL, 8,74 mmoli). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de încă 1 oră la temperatura camerei sub azot. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluand cu EA 50% in PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 964.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi-benzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi propil)carbamat

La o soluţie din (*R*)-*terţ-butil* (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod -3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil) carbamat (1,10 g, 1,14 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,40 g, 1,72 mmol) în 1,4-dioxan (8 mL) şi apă (2 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl_2 aduct CH_2Cl_2 (0,19 g, 0,23 mmol) şi

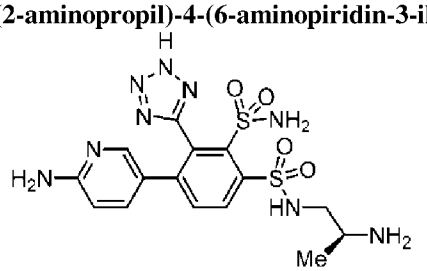
Na_2CO_3 (0,36 g, 3,42 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 4 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (20 mL), s-a extras cu EA (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (3 x 30 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 80% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 944.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (3-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi propil)carbamat (0,69 g, 0,73 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 30% B în 8 min; Detector: UV 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 5,82 min. Fracţiile colectate conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 484; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 3,03-2,82 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 1,86 (s, 3H).

Exemplul 479

(*S*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*S*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 477, Etapa A, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (1-aminopropan-2-il)carbamat (0,27 g, 1,55 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 2]^+$: 949.

Etapa B: (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxybenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il) carbamat

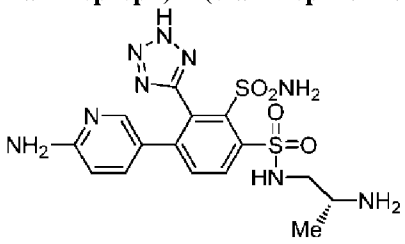
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 477, Etapa B, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamat (0.81 g, 0.68 mmol) şi 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0.28 g, 1.28 mmol: LCMS $[M + H]^+$: 914.

Etapa C: (*S*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand (*S*)-*terţ-butil* (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-2-il)carbamat (0,70 g, 0,76 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 25% B în 8 min; Detector: UV 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 6,67 min. Fracţiile colectate conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 454; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,25-2,88 (m, 1H), 3,28-3,11 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 480

(*R*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: (*R*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxi benzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 477, Etapa A, utilizand acid 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic (1,00 g, 1,29 mmol) şi (*R*)-*terţ-butil* (1-aminopropan-2-il)carbamat (0,34 g, 1,94 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 948.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il) carbamat

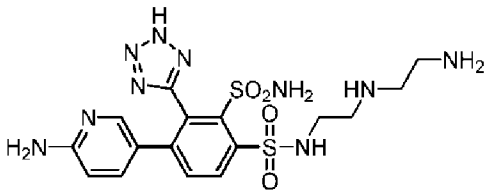
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 477, Etapa B, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamat (0,9 g, 0,95 mmol) şi 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,39 g, 1,78 mmol): LCMS $[M + 2]^+$: 915.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propan-2-il)carbamat (0,84 g, 0,92 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 35% B în 8 min; Detector: UV 254 şi 220 nm. Fracţiile colectate au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + H]^+$: 454; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,33-3,13 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Exemplul 482

***N*1-(2-(-2-aminoetilamino)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benzen-1,2-disulfonamidă**



Etapa A : *terţ-butil* (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terţ*-butoxicarbonil) amino)etil)carbamat

La o soluţie din 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic acid (1,0 g, 1,29 mmol) in THF (4 mL) s-a adăugat NCS (0,35 g, 2,59 mmoli). Amestecul agitat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră sub azot. La amestecul de reacţie s-a adăugat *terţ-butil* (2-aminoetil)(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamat (0,59 g, 1,94 mmol) şi TEA (0,35 g, 3,43 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul rezultat a fost filtrat şi s-a concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 40% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1077.

Etapa B: *terţ-butil* (2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)

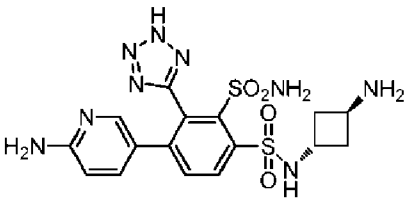
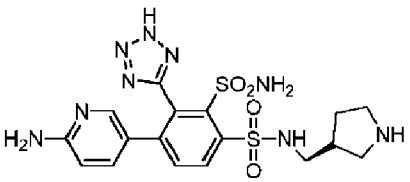
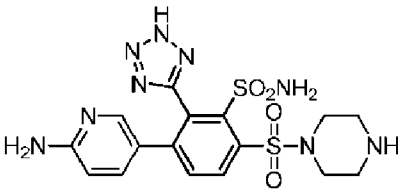
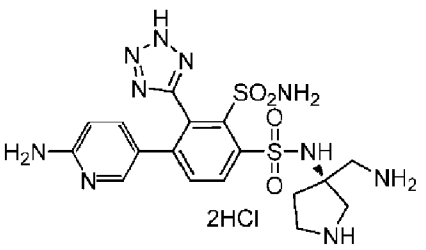
sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino) etil)carbamat

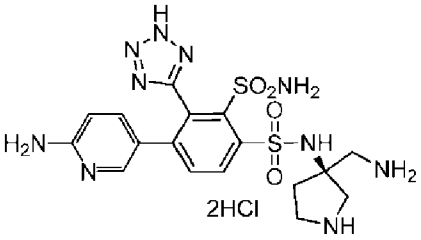
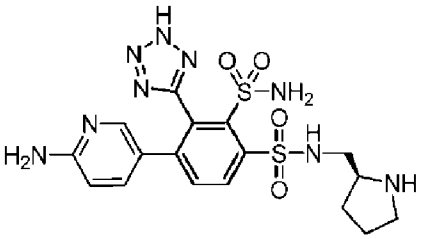
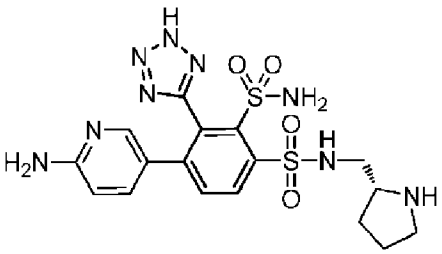
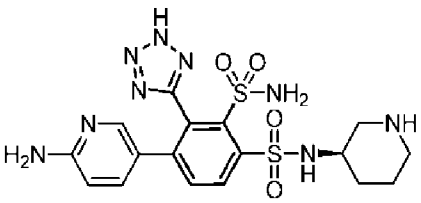
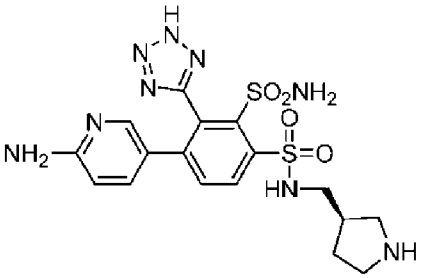
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 477, Etapa B utilizand *terţ-butil* (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil) carbamat (0,90 g, 0,86 mmol) şi 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amină (0,27 g, 1,34 mmol) pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 1043.

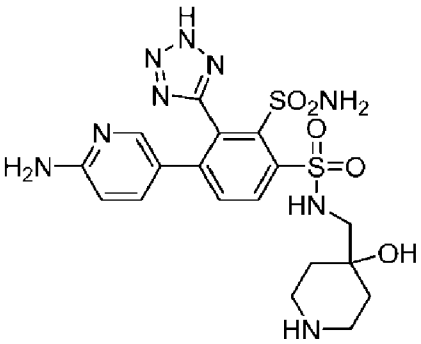
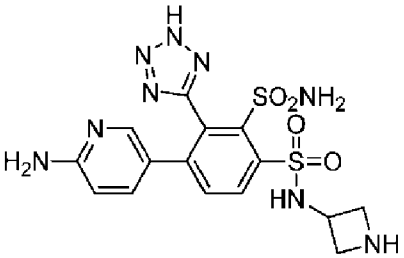
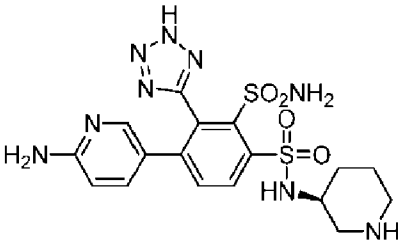
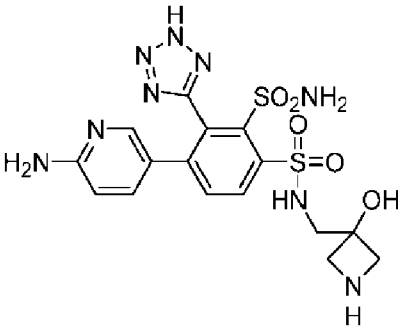
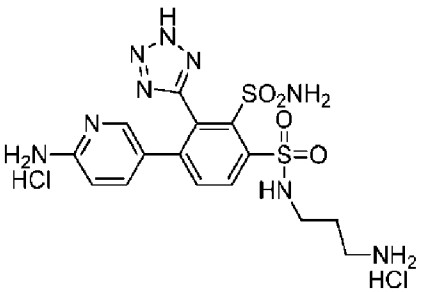
Etapa C : *N*1-(2-(-2-aminoetilamino)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

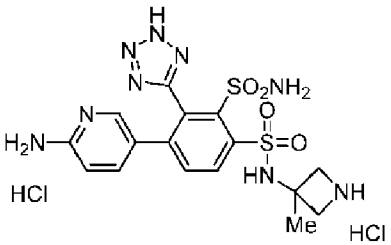
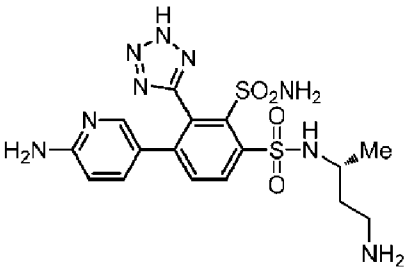
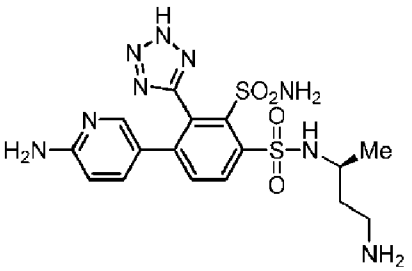
Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B, utilizand *terţ-butil* (2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terţ*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamat (0,60 g, 0,58 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană XBridge Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 30% B în 11 min; Detector: UV 254 şi 210 nm; Timp de retenţie: 9,73 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 483; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + DCl) δ 8,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 9,3 Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,30-3,13 (m, 8H).

Exemplele 483-499 din Tabelul de mai jos s-au preparat intr-un mod analog cu cel descris pentru Exemplul 482, pornind de la acid 2-(*N,N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonic şi acizii borici sau esterii borici corespunzători şi amine şi diamine protejate cu Boc care au fost toate fie preparate aşa cum a fost descris aici, fie care sunt disponibili din surse comerciale.

Ex. Nr.	**Structură**	**Denumire chimică**	**LC/MS $[M+H]^+$**
483		*N*1-((1*R*,3*R*)-3-aminociclobutil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	466
484		(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	480
485		3-(6-aminopiridin-3 -il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen sulfonamidă	466
486		(*R*)-*N*1-(3-(aminometil)pirolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă diclorhidrat	495

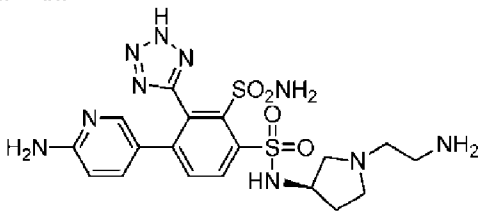
Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS $[M+H]^+$
487		(*S*)-*N*1-(3-(aminometil)pirolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă diclorhidrat	495
488		(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	480
489		(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	480
490		(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	480
491		(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	480
492		4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((4-hidroxi-piperidin-4-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	510

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS [M+H]+
			
493		4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(azetidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă	452
494		(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	480
495		4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-hidroxi-azetidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	482
496		*N*1-(3-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă clorhidrat	454
497		4-(6-aminopiridin-3-il)-1-N-(3-metil-azetidin-3-il)-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă clorhidrat	466

Ex. Nr.	Structură	Denumire chimică	LC/MS [M+H]+
			
498		(*R*)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	468
499		(*S*)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă	468

Exemplul 500

(*R*)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benzen-1,2-disulfonamidă



Etapa A: Benzil-*N*-[(3*R*)-1-(2-{[(terţ-butoxi)carbonil]amino}etil)pirolidin-3-il] carbamat

La un amestec din (*R*)-benzil-pirolidin-3-ilcarbamat (1,92 g, 8,72 mmoli) şi K_2CO_3 anhidru (3,61 g, 26,2 mmoli) in DMF (35 mL) s-a adăugat *terţ-butil* (2-brometil)carbamat (4,88 g, 21,79 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 18 ore la temperatura camerei sub azot. Amestecul rezultat a fost turnat în apă (100 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EA (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 x 30 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EA 75% în PE. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS $[M + 1]^+$: 364.

Etapa B: (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat

La o soluţie din benzil-*N*-[(3*R*)-1-(2-{[(terţ-butoxi)carbonil]amino}etil)pirolidin -3-il]carbamat (2,28 g, 6,28 mmoli) in MeOH (35 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2/C$ (20% in greutate, 0,42 g, 2,95 mmoli) sub azot la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 24 ore la temperatura camerei sub hidrogen (1,5 atm). Amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost

concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără nicio altă purificare: LCMS [M + 1]$^+$: 230.

Etapa C: *terţ-butil* (2-((3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfinamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 477, Etapa A, utilizand (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-aminopirolidin-1-il)etil)carbamat (1,38 g, 6,02 mmoli): LCMS [M + 1]$^+$: 1003.

Etapa D: terţ-butil (R)-(2-(3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido) pirolidin-1-il)etil)carbamat

La o soluţie din *terţ-butil* (2-((3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-4-iod-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfinamido)pirolidin-1-il)etil)carbamat (0,70 g, 0,70 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0,38 g, 1,74 mmol) în 1.4-dioxan (8,5 mL) şi apă (1,5 mL) s-a adăugat $Pd(PPh_3)_4$ (0,16 g, 0,14 mmol) şi Na_2CO_3 (0,22 g, 2,09 mmoli). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot de trei ori şi s-a agitat timp de 4 ore la 80°C sub azot. Amestecul rezultat a fost diluat cu apă (15 mL), s-a extras cu EA (3 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (3 x 30 mL), s-au uscat pe Na_2SO_4 anhidru şi s-au filtrat. Filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu MeOH 10% în DCM. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + 1]$^+$: 969.

Etapa E: (*R*)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,2-disulfonamidă

Compusul din titlu a fost preparat aşa cum a fost descris pentru Exemplul 462, Etapa B utilizand (*R*)-*terţ-butil* (2-(3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibenzil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibenzil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirolidin-1-il)etil) carbamat (0,68 g, 0,70 mmol) pentru a da produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiţii: Coloană: Coloană X Bridge C18 OBD Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fază mobilă A: apă (10 mmoli/L NH_4HCO_3), Fază mobilă B: ACN; Rată de curgere: 20 mL/min; Gradient: 0% B până la 25% B în 9 min; Detector: UV 254 şi 220 nm; Timp de retenţie: 8,05 min. Fracţiile conţinând produsul dorit au fost combinate şi s-au concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu: LCMS [M + H]$^+$: 509; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O): δ 8,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78-6,67 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H).

Teste biologice

Activitatea enzimatică: Determinarea IC_{50}

Activităţile enzimelor din Clasa B au fost măsurate în prezenţa inhibitorului testat într-o determinare de fluorescenţă faţă de un substrat disponibil comercial constând dintr-o parte centrală de cefalosporină care leagă 7-hidroxicumarina la fluoresceină (CCF2-FA). Enzima (NDM-1, IMP-1 sau VIM-1; pentru o trecere în revistă vezi: Meine, M.-R.; Llarrull, L. I.; Vila, A. J. Antibiotics, 2014, 3, 285-316) şi substratul s-au diluat in tampon KH_2PO_4 100 mM (pH 7) conţinând 0,005% Tween-20 şi 10 µM $ZnSO_4$. În determinare, concentraţia finala a enzimei a fost 1 pM, 2 pM şi 30 pM pentru NDM-1, IMP-1 şi respectiv VIM-1 şi concentraţia finala a CCF2-FA a fost 1,25 µM. Inhibitorul testat a fost dizolvat în dimetilsulfoxid şi s-a diluat 1:50 în soluţie de determinare, rezultând un interval de concentraţie finala de 20 µM până la 0,00063 µM. Într-o placă de microtitrare cu 384 godeuri inhibitorul testat a fost incubat cu enzima metalo-β-lactamază şi substratul timp de 2 ore la 25°C. A fost măsurată fluorescenţa la 460 nm după excitaţie la 405 nm. Valoarea IC_{50} a fost determinată din diagrame semi-logaritmice ale inhibării enzimei faţă de concentraţia inhibitorului, cu o curbă generată utilizând o potrivire cu 4 parametri.

Compuşii reprezentativi din prezenta invenţie prezintă inhibare a β-lactamazei Clasa B in această determinare. De exemplu, în această determinare au fost testaţi compuşii din Exemplele 1-500 şi s-a găsit că au valorile IC_{50} arătate în Tabelul 1 cu determinări.

Potenţarea activităţii antibiotice: Determinarea concentraţiei sinergice

Concentraţia de inhibitori ai metalo-β-lactamazei necesară pentru a restabili susceptibilitatea diverselor tulpini de bacterii la concentraţii inactive de antibiotice a fpost determinată printr-o analiză care a determinat dezvoltarea bacteriană măsurând densitatea optică la 600 nm (OD_{600}). Tulpinile de bacterii testate au inclus tulpinile clinice de *Escherichia coli* care exprimă NDM-1 (CLB30005, CLB30016), *Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) şi *Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA599644). Activitatea inhibitoare a fost măsurată în prezenţa şi absenţa imipenem într-o placă de microtitrare cu 384 godeuri.

Tulpinile clinice CLB30016, CL5741 şi IHMA599644 s-au dezvoltat pe agar cu tripticază de soia conţinând 5% sânge de oaie. Bacteriile pe plăci de agar au fost incubate la 35°C cu umiditate, peste noapte. În ziua următoare, au fost culese colonii individuale din fiecare tulpină clinică şi au fost resuspendate în 5 ml soluţie salină pentru a obţine o OD_{600} de 0,14, 0,11, 0,15 şi 0,13, pentru CLB30016, CL5741 şi respectiv IHMA599644. Acestea au fost diluate suplimentar 1:100 în 1,1X CAMHB şi s-au utilizat pentru a inocula godeurile aşa cum a fost descris mai jos.

Imipenemul in 10 mM de acid 3-(N-morfolino)propansulfonic (MOPS, pH 7) a fost păstrat în alicoturi pentru unică utilizare la -80°C. Inhibitorii testaţi s-au dizolvat in dimetilsulfoxid şi s-au diluat 1:50 în soluţie de determinare, rezultând un interval de concentraţie finală de 200 µM până la 0,195 µM. În ziua analizei, s-a adăugat 4 µl de antibiotic la 45 ul de bacterii urmat de 1 µl de Compus testat şi s-a amestecat prin pipetare şi cu un vibrator orbital. Concentraţia de antibiotic utilizat în analiză a fost de 1 µg/ml. Microplăcile au foat acoperite şi s-au incubat la 35°C timp de 22 ore până la 24 ore. La sfârşitul incubării a fost determinată absorbanţa utilizând un spectrofotometru. Concentraţia sinergică de MBLI a fost determinată identificând cea mai mică concentraţie de Compus testat în prezenţa unei concentraţii date de antibiotic care a fost necesară pentru a inhiba cu 95% dezvoltarea bacteriilor. Rezultatele pentru Exemplele 1-500 sunt raportate in Tabelul 1, exprimate drept concentraţia de Compus care potenţiază acţiunea antibioticului (imipenem) afectând 95% inhibarea dezvoltării bacteriilor (MITC95).

Compuşii representativi din prezenta invenţie nu au sau au numai minimă activitate antibacteriană intrinsecă dar manifestă un efect sinergic când sunt utilizaţi în combinaţie cu un antibiotic beta-lactamic. De exemplu, în general, compuşii din Exemplele 1-500 s-a determinat că restabilesc susceptibilitatea la imipenem pentru una sau mai multe dintre organismele testate la concentraţii de 100 µM sau mai mici.

Tabelul 1 Determinar : Inhibarea metalo-β-lactamazei (IMP-1, NDM-1, VIM-1) şi potenţiere antibiotic vs. bacteriilor care exprimă MBL cu Exemplele 1-500.

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 µM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 µM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 µM
1	0,5805	0,08531	0,2642	0,8542	0,5156	1,448
2	0,2789	0,1625	0,4615	0,7813	0,7813	1,563
3	0,2334	0,1507	0,2575	1,563	3,125	6,25
4	0,3538	0,1355	0,2371	1,563	3,125	3,125
5	0,3459	0,1972	0,1456	0,8906	0,25	1,781
6	0,06479	0,02689	0,09149	1,563	6,25	6,25
7	0,2144	0,1005	0,1085	3,125	6,25	6,25
8	0,3609	0,1227	0,2866	3,125	1,563	6,25
9	0,1711	0,08439	0,1328	1,563	0,7813	1,563
10	0,2346	0,09015	0,1772	0,6406	0,1875	1,531
11	0,1054	0,01854	0,05017	0,7813	0,7813	1,563
12	0,3161	0,04291	0,1025	0,6302	0,25	0,5703
13	2,139	0,07573	0,4117	12,5	12,5	25
14	0,1731	0,02553	0,1761	3,125	12,5	12,5

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
15	0,4514	0,0926	0,3939	12,5	50	25
16	0,4422	0,09208	0,4609	12,5	25	25
17	0,4305	0,08886	0,4099	6,25	12,5	12,5
18	0,268	0,04877	0,2709	3,125	6,25	6,25
19	0,486	0,09527	0,3348	6,25	50	25
20	0,8174	0,09725	0,4936	6,25	25	25
21	0,3828	0,06416	0,243	3,125	6,25	6,25
22	0,413	0,03484	0,2326	3,125	6,25	3,125
23	0,2941	0,05108	0,224	6,25	25	12,5
24	0,2347	0,07315	0,2053	3,125	25	12,5
25	2,242	3,023	4,516	6,25	25	25
26	1,154	0,9741	1,659	3,125	12,5	12,5
27	1,59	0,8253	1,916	6,25	12,5	25
28	0,6464	0,6463	0,7257	6,25	25	12,5
29	2,085	1,354	3,059	6,25	25	25
30	0,369	0,06858	0,3078	3,125	6,25	6,25
31	2,022	2,591	8,181	2,344	9,375	6,25
32	0,3395	0,06904	0,2962	1,563	6,25	3,125
33	0,2752	0,0731	0,299	6,25	25	25
34	0,4289	0,08163	0,3294	6,25	25	50
35	0,349	0,05085	0,2563	3,125	12,5	12,5
36	0,2466	0,03688	0,166	3,125	25	12,5
37	0,2871	0,00769	0,1983	3,125	12,5	12,5
38	1,431	0,4241	2,517	3,125	12,5	12,5
39	0,8785	0,5057	0,9078	6,25	12,5	12,5
40	1,859	1,704	2,657	6,25	25	25
41	0,8105	0,9382	1,753	6,25	25	25
42	0,7002	0,6967	0,6695	3,125	12,5	12,5
43	1,234	2,068	1,859	6,25	25	100
44	2,217	0,8716	2,058	6,25	25	25
45	1,651	2,395	2,39	6,25	50	25
46	0,2889	0,05716	0,321	1,563	6,25	3,125
47	0,4836	0,06578	0,3041	3,125	6,25	12,5
48	0,9514	0,2583	0,4898	3,125	6,25	3,125
49	0,4127	0,06731	0,3284	12,5	25	25

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
50	0,2629	0,04077	0,2496	12,5	25	25
51	0,3926	0,09705	0,4408	12,5	25	25
52	5,939	15,28	25,29	3,125	12,5	50
53	0,2978	0,04148	0,1919	1,563	3,125	3,125
54	1,928	0,19	3,635	3,125	6,25	6,25
55	0,8595	0,5101	1,461	3,125	3,125	6,25
56	0,342	0,05187	0,2454	3,125	1,563	3,125
57	0,5542	0,08529	0,3549	6,25	3,125	3,125
58	0,7589	0,06858	0,4038	1,563	1,563	3,125
59	0,5584	0,03572	0,3086	1,563	1,563	3,125
60	0,6792	0,07653	0,2362	1,563	3,125	3,125
61	1,473	0,9756	1,44	3,125	3,125	3,125
62	1,28	0,8432	1,633	1,563	3,125	3,125
63	0,3071	0,04452	0,2571	1,563	1,563	1,563
64	2,158	1,488	5,694	1,563	12,5	12,5
65	0,7032	0,4639	1,433	3,125	6,25	3,125
66	2,263	1,089	4,015	3,125	3,125	6,25
67	0,4882	0,0407	0,2714	1,563	1,563	3,125
68	1,97	1,01	3,697	1,563	3,125	3,125
69	0,1841	0,03231	0,1846	1,563	0,7813	3,125
70	2,309	1,954	2,79	3,125	6,25	12,5
71	0,3554	0,06119	0,2235	3,125	1,563	3,125
72	0,27	0,02	0,26	1,563	1,563	3,125
73	0,1603	0,03323	0,1253	1,563	1,563	3,125
74	0,8404	0,6458	1,143	2,344	2,344	3,125
75	0,1576	0,02071	0,1153	1,563	1,563	3,125
76	0,1948	0,02846	0,1288	1,563	3,125	3,125
77	0,1662	0,03408	0,1332	1,563	3,125	6,25
78	0,2345	0,0225	0,1834	1,563	3,125	3,125
79	0,2827	0,04273	0,1813	1,563	1,563	3,125
80	0,3356	0,0488	0,1581	1,563	1,563	3,125
81	0,1907	0,02858	0,1349	1,563	1,563	1,563
82	0,2063	0,04932	0,1965	12,5	6,25	12,5
83	0,2608	0,04826	0,2083	3,125	3,125	3,125
84	0,4033	0,06189	0,2701	3,125	1,563	3,125

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
85	0,2051	0,0351	0,1473	3,125	6,25	6,25
86	0,1291	0,02748	0,07563	1,563	1,563	6,25
87	0,2605	0,03672	0,1969	3,125	3,125	6,25
88	0,1722	0,02028	0,1647	3,125	3,125	6,25
89	0,5676	0,05813	0,2296	3,125	6,25	6,25
90	0,4108	0,0795	0,2704	1,563	3,125	3,125
91	0,326	0,07691	0,3266	1,563	1,563	3,125
92	1,174	0,609	1,413	12,5	12,5	12,5
93	5,291	6,351	12,44	3,125	6,25	12,5
94	0,7296	0,5742	0,9732	2,083	3,646	3,125
95	0,1927	0,02701	0,1732	3,125	1,563	3,125
96	0,4015	0,07571	0,2986	3,125	6,25	6,25
97	0,3826	0,02142	0,2223	3,125	3,125	3,125
98	0,209	0,03651	0,1693	1,563	1,823	2,604
99	0,5656	0,09939	0,4991	6,25	12,5	25
100	3,262	3,878	12,63	25	50	200
101	1,246	0,2883	0,7443	3,125	3,125	6,25
102	0,2634	0,0324	0,1944	1,563	3,125	3,125
103	0,2261	0,02932	0,1961	3,125	3,125	3,125
104	1,237	0,2285	1,588	3,125	1,563	6,25
105	1,182	0,2057	1,136	1,563	1,563	6,25
106	0,3794	0,07327	0,2365	3,125	6,25	12,5
107	1,401	0,1841	1,687	3,125	3,125	6,25
108	0,3364	0,05123	0,2681	3,125	1,563	3,125
109	0,4396	0,08209	0,3223	1,563	1,563	3,125
110	0,3462	0,08153	0,3091	3,125	1,563	3,125
111	0,4291	0,07456	0,2981	1,563	1,563	3,125
112	0,3179	0,04604	0,2187	1,563	1,563	3,125
113	1,12	0,6465	0,7727	3,125	1,563	3,125
114	0,298	0,06486	0,3064	3,125	3,125	6,25
115	0,3242	0,0602	0,3878	3,125	3,125	6,25
116	0,2665	0,02387	0,2648	1,563	1,563	3,125
117	0,243	0,01259	0,1828	3,125	6,25	3,125
118	0,331	0,02604	0,2888	6,25	25	12,5
119	0,2228	0,04074	0,2536	1,563	1,563	3,125

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
120	0,2575	0,04946	0,2018	1,563	1,563	3,125
121	2,844	1,423	7,084	3,125	6,25	12,5
122	0,2823	0,03292	0,193	1,563	1,563	3,125
123	0,2194	0,03601	0,1885	1,563	1,563	3,125
124	0,2223	0,00652	0,2535	3,125	12,5	12,5
125	0,286	0,04653	0,1956	1,563	1,563	3,125
126	0,222	0,05687	0,1803	1,563	1,563	3,125
127	0,3216	0,04212	0,2363	1,563	3,125	3,125
128	0,1767	0,04427	0,1988	6,25	3,125	12,5
129	9,075	0,2785	0,969	6,25	6,25	12,5
130	0,6842	0,05295	0,1514	1,563	1,563	3,125
131	1,827	0,2747	0,1198	3,125	1,563	1,563
132	1,401	0,1139	0,1237	1,563	0,7813	1,563
133	0,8158	0,3414	0,1183	1,563	0,7813	1,563
134	2,072	0,3012	0,1401	3,125	1,563	3,125
135	0,2294	0,1361	0,1071	1,563	1,563	1,563
136	0,0755	0,03684	0,1055	3,125	1,563	1,563
137	0,2653	0,126	0,1572	3,125	3,125	3,125
138	0,2748	0,1238	0,1501	3,125	3,125	3,125
139	0,4096	0,05818	0,1405	1,563	0,7813	3,125
140	0,7792	0,08674	0,1111	1,563	0,7813	1,563
141	0,04083	0,01864	0,06229	6,25	3,125	6,25
142	0,6363	0,1851	0,5585	1,563	3,906	3,125
143	0,2662	0,08486	0,2203	1,563	3,125	12,5
144	0,2884	0,08981	0,1619	3,125	12,5	12,5
145	0,2208	0,03427	0,1818	0,7813	0,7813	1,563
146	0,3557	0,03717	0,2236	0,7813	3,125	1,563
147	0,4936	0,5501	0,5589	6,25	25	12,5
148	0,4905	0,2134	0,7486	3,125	12,5	6,25
149	0,9927	0,2159	0,7386	6,25	12,5	6,25
151	2,428	5,943	9,218	6,25	12,5	50
152	0,2639	0,07201	0,1954	3,125	3,125	6,25
153	0,7036	0,2799	1,053	25	50	100
154	0,1547	0,06702	0,2803	6,25	50	25
155	0,6583	1,637	0,8044	0,6406	0,0625	2,563

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
156	0,8978	0,2898	1,738	12,5	6,25	25
157	3,087	0,3198	0,8269	0,8906	0,125	1,281
158	1,707	0,6013	1,267	0,8906	0,25	1,781
159	1,294	0,1948	0,5099	1,563	1,563	3,125
160	1,389	0,599	1,067	1,563	3,125	3,125
161	0,4012	0,03138	0,1057	0,5295	0,2995	0,8542
162	0,7334	0,06075	0,1542	0,5573	0,3203	0,9844
163	0,4503	0,06048	0,1184	0,7813	0,3906	0,7813
164	0,2718	0,03776	0,1055	0,7813	0,3906	0,7813
165	24,38	17,69	1,17	1,563	0,3906	3,125
166	0,82	0,05809	0,2331	1,563	0,7813	3,125
167	0,346	0,05911	0,169	1,563	1,563	3,125
168	0,5436	0,05152	0,1605	0,668	0,375	0,8906
169	2,081	0,1367	0,5805	1,563	0,7813	3,125
170	1,116	0,08032	0,2565	0,7813	0,7813	1,563
171	1,393	0,1247	0,506	1,563	0,7813	3,125
172	0,5093	0,05003	0,1587	0,7813	0,5859	1,563
173	0,9335	0,09484	0,2844	0,7813	0,7813	3,125
174	1,66	0,1167	0,3895	1,563	3,125	3,125
175	1,003	0,1269	0,334	1,563	0,7813	3,125
176	0,7279	0,0524	0,1915	0,7813	0,3906	1,563
177	0,8615	0,0669	0,2457	1,563	0,7813	1,563
178	0,8696	0,06395	0,2663	1,563	1,563	3,125
179	2,997	0,2189	0,9041	3,125	1,563	3,125
180	0,3869	0,04716	0,1614	0,7813	0,3906	1,563
181	0,2726	0,03718	0,133	0,7813	0,3906	1,563
182	0,4531	0,03934	0,09036	0,5573	0,2578	0,6875
183	0,3384	0,05395	0,1102	0,7813	0,3906	0,7813
184	0,6733	0,03465	0,1893	0,7813	0,3906	0,7813
185	0,5239	0,04762	0,1896	0,7688	0,2135	1,025
186	4,094	0,3664	0,9014	1,563	0,7813	1,563
187	0,2304	0,02124	0,09821	0,7813	0,5859	1,172
188	0,6127	0,07557	0,2127	1,563	1,563	3,125
189	0,6154	0,0718	0,2158	1,563	0,7813	3,125
190	0,6235	0,05898	0,2811	0,3906	0,3906	0,7813

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
191	0,4334	0,04688	0,1728	0,8906	0,25	0,8906
192	0,6993	0,2738	0,126	0,7813	1,563	1,563
193	0,2112	0,03916	0,1126	1,563	1,563	2,344
194	0,2418	0,1053	0,1235	0,5573	0,3203	2,229
195	0,5234	0,1689	0,1824	0,5859	0,5859	1,563
196	0,4795	0,3283	0,2179	0,2969	0,03125	1,336
197	0,3951	0,07636	0,1446	1,172	2,344	3,125
198	0,2929	0,05916	0,1346	1,172	1,172	2,344
199	0,102	0,02569	0,04709	1,042	1,042	2,865
200	0,2755	0,05275	0,1138	1,563	1,563	3,125
201	0,109	0,01987	0,1253	1,563	1,563	3,125
202	0,7129	0,1241	0,3284	1,563	3,125	3,125
203	0,1987	0,05004	0,1853	1,563	3,125	3,125
204	2,56	0,5202	0,2263	1,563	1,563	1,563
205	5,886	1,204	3,628	3,125	1,563	3,125
206	0,4978	0,07293	0,2108	1,563	0,3906	1,563
207	0,9988	0,2735	0,6897	1,563	3,125	3,125
208	3,117	0,4487	1,228	3,125	1,563	6,25
209	3,103	0,1483	0,1769	0,7813	0,293	1,563
210	1,499	0,1262	0,1967	0,7813	0,1953	3,125
211	2,247	0,1556	0,1818	3,125	1,563	6,25
212	1,067	0,07068	0,1543	0,7813	0,3906	1,563
213	1,544	0,07586	0,1134	0,7813	0,3906	1,563
214	8,489	0,5663	0,7324	1,563	0,7813	3,125
215	2,125	0,1746	0,2224	0,3906	0,1953	3,125
216	1,834	0,2371	0,2694	0,7813	0,1953	3,125
217	0,5049	0,4471	0,487	1,563	0,3906	3,125
218	0,6936	0,7858	0,5492	0,7813	0,1953	3,125
219	1,931	0,3657	0,2094	1,563	1,563	1,563
220	35,8	1,575	0,4419	3,125	1,563	1,563
221	0,6884	0,281	0,1522	1,563	1,563	6,25
222	1,193	0,3108	0,4448	1,563	0,3906	3,125
223	4,513	1,746	1,407	0,3906	0,09766	0,3906
224	0,4119	0,1424	0,187	1,563	1,563	3,125
225	0,1098	0,02561	0,0561	1,563	3,125	3,125

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
226	3,24	0,7467	0,9477	3,125	6,25	12,5
227	0,1645	0,04799	0,1373	1,563	1,563	3,125
228	0,562	0,08643	0,1503	1,563	0,7813	3,125
229	0,1726	0,03078	0,1199	3,125	0,7813	3,125
230	0,3568	0,05927	0,1988	1,563	1,563	3,125
231	0,3764	0,02884	0,1145	1,563	1,563	3,125
232	0,6094	0,05054	0,1603	0,7813	0,3906	1,563
233	0,3052	0,02253	0,08969	0,3906	0,3906	1,563
234	0,14	0,01573	0,08291	0,7813	0,7813	0,7813
235	0,4403	0,03077	0,1049	0,7813	1,563	3,125
236	0,5439	0,06471	0,1299	0,7813	3,125	1,563
237	0,1201	0,01335	0,05519	1,563	3,125	1,563
238	0,8005	0,1106	0,0653	0,7813	1,563	1,563
239	1,056	0,4389	0,1126	1,563	0,7813	3,125
240	0,7453	0,05686	0,1686	0,7813	0,1953	1,563
241	0,7381	0,05357	0,1817	1,042	0,5208	1,302
242	0,157	0,06112	0,08408	0,7813	0,7813	1,563
243	0,3125	0,2756	0,1935	0,3906	0,3906	1,563
244	6,584	1,304	6,755	1,563	0,7813	1,563
245	1,141	0,04935	0,3426	1,563	0,7813	3,125
246	0,8525	0,04052	0,1201	1,563	0,7813	1,563
247	0,5042	0,03308	0,1486	1,563	0,7813	3,125
248	0,147	0,01053	0,0345	1,563	0,3906	0,7813
249	0,3419	0,01529	0,06079	1,563	0,3906	1,563
250	0,5127	0,03352	0,1999	0,7813	0,3906	1,563
251	0,7554	0,0567	0,1938	0,7813	0,7813	1,563
252	0,6538	0,04264	0,1492	0,7383	0,4271	0,8359
253	2,681	0,8845	1,531	0,7813	1,563	1,563
254	2,134	0,4532	1,547	0,7813	0,7813	1,563
255	2,844	0,1127	0,9363	0,7813	0,3906	0,7813
256	0,6088	0,04165	0,1676	0,7813	0,3906	1,563
257	0,6425	0,033	0,1567	0,7813	0,3906	0,7813
258	0,6907	0,05354	0,1562	0,7813	0,1953	1,563
259	0,8359	0,05554	0,229	0,7813	0,3906	1,563
260	0,648	0,04312	0,1507	1,563	0,7813	1,563

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
261	0,6484	0,0691	0,224	0,7813	0,1953	0,7813
262	0,9246	0,07679	0,2952	0,7813	0,1953	0,7813
263	0,8636	0,04611	0,2047	0,7813	0,3906	1,563
264	5,931	0,1998	0,4701	1,563	0,7813	1,563
265	0,2918	0,02413	0,09272	0,7813	1,563	1,563
266	0,4775	0,02816	0,1152	0,7813	0,7813	0,7813
267	1,633	0,179	0,2786	1,563	0,7813	1,563
268	1,097	0,06117	0,1497	1,563	0,7813	1,563
269	4,033	1,173	0,392	1,563	1,563	3,125
270	2,316	0,2439	0,2017	3,125	1,563	3,125
271	0,271	0,01958	0,09888	0,7813	1,563	3,125
272	1,361	0,0667	0,1096	1,563	3,125	1,563
273	1,411	0,05652	0,1244	1,563	1,563	1,563
274	0,4864	0,08334	0,1025	1,563	0,7813	1,563
275	0,1706	0,06333	0,09024	0,7813	0,7813	1,563
276	0,5417	0,05605	0,08805	0,7813	1,172	0,7813
277	1,27	0,1481	0,1291	1,563	0,7813	1,563
278	0,6402	0,05665	0,1442	0,7813	0,7813	0,7813
279	3,033	0,2319	0,1327	0,7813	0,7813	0,7813
280	0,6103	0,04075	0,1584	0,7813	0,7813	1,563
281	0,7501	0,0166	0,05154	1,563	1,563	3,125
282	1,128	0,04457	0,1332	0,7813	0,7813	1,563
283	1,201	0,07209	0,1242	0,6836	0,7813	1,172
284	0,4112	0,1793	0,183	0,7813	1,563	1,563
285	0,318	0,02952	0,09161	0,7813	0,7813	0,7813
286	0,1221	0,02068	0,08769	0,7813	1,953	1,172
287	0,6166	0,04217	0,1651	1,563	1,563	3,125
288	0,4618	0,09854	0,07805	1,563	0,7813	1,563
289	1,218	0,2487	0,104	1,563	0,7813	1,563
290	0,4476	0,08732	0,1041	0,7813	0,1953	0,7813
291	0,1687	0,05051	0,06936	1,563	0,7813	3,125
292	0,6716	0,04533	0,1465	3,125	1,563	3,125
293	1,296	0,2853	0,187	3,125	3,125	3,125
294	1,722	0,1967	0,7423	0,7813	0,3906	1,563
295	0,7746	0,05608	0,1724	0,7813	0,7813	1,563

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
296	0,1977	0,04089	0,1837	1,563	1,563	3,125
297	0,5692	0,3313	0,4229	0,7813	0,3906	1,563
298	0,671	0,05727	0,1348	0,4531	0,2786	1,031
299	2,647	0,2647	0,1541	1,563	0,7813	1,563
300	0,3184	0,07028	0,06785	1,563	1,563	1,563
301	0,1285	0,01635	0,05281	0,3906	1,563	3,125
302	0,3413	0,04491	0,1411	0,7813	0,7813	1,563
303	0,5363	0,2549	0,169	0,5859	0,2197	1,953
304	0,6169	0,06081	0,2077	0,7813	0,3906	1,563
305	2,065	0,1363	0,1751	1,172	1,172	1,563
306	0,2933	0,05872	0,05636	0,7813	0,7813	1,563
307	0,2575	0,03389	0,1134	1,563	1,563	1,563
308	0,4028	0,06192	0,1789	0,7813	0,3906	1,563
309	0,5009	0,1974	0,2	0,5208	0,2279	1,563
310	0,6674	0,05211	0,1693	0,7813	0,7813	1,563
311	1,27	0,0986	0,1095	1,563	1,563	3,125
312	0,5858	0,2158	0,2804	0,7813	0,3906	3,125
313	1,301	0,0817	0,1488	0,7813	0,3906	3,125
314	0,4849	0,03263	0,1142	1,563	0,7813	1,563
315	0,4594	0,169	0,2106	0,7813	0,3906	6,25
316	2,333	0,1749	0,2115	0,7813	0,3906	6,25
317	0,4949	0,1698	0,1327	1,563	0,7813	3,125
318	0,7042	0,1581	0,1425	3,125	0,7813	3,125
319	0,2649	0,04833	0,2057	1,563	1,563	1,563
320	1,209	0,09024	0,2958	0,7813	0,7813	3,125
321	1,248	0,3759	0,958	1,563	0,7813	3,125
322	0,7381	0,05357	0,1817	1,042	0,5208	1,302
323	3,387	0,2191	0,3212	3,125	1,563	3,125
324	0,2127	0,03874	0,1301	0,7813	1,563	1,563
325	1,22	0,7241	0,8965	1,563	0,7813	3,125
326	0,6505	0,05022	0,1147	1,563	0,7813	1,563
327	1,411	0,2594	0,6494	3,125	3,125	1,563
328	0,3401	0,1396	0,1651	1,563	0,7813	3,125
329	0,1284	0,01526	0,04297	1,563	1,563	1,563
330	2,759	0,2945	0,3078	1,563	3,125	3,125

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
331	2,279	0,2275	0,1802	3,125	1,563	3,125
332	3,001	0,6609	0,2296	1,563	1,563	3,125
333	3,209	1,011	0,4718	1,563	1,563	3,125
334	4,602	1,316	0,2468	0,7813	0,3906	0,7813
335	4,777	0,4588	0,2866	3,125	1,563	3,125
336	2,899	0,3251	0,2325	3,125	1,563	3,125
337	2,228	0,208	0,2004	0,7813	0,7813	0,7813
338	91,05	37,63	6,424	1,563	1,563	1,563
339	34,11	11,92	2,102	1,563	0,7813	0,7813
340	46,74	6,291	2,894	1,563	0,3906	0,7813
341	4,134	1,706	0,4736	1,563	0,7813	3,125
342	88,68	32,72	5,309	3,125	1,563	1,563
343	1,369	0,195	0,2067	0,7813	0,7813	0,7813
344	4,257	1,393	0,52	1,563	0,7813	1,563
345	0,6757	0,1928	0,1293	0,7813	0,5859	0,7813
346	3,648	1,488	0,4673	1,563	1,563	1,563
347	3,974	2,038	0,5358	1,563	1,563	1,563
348	3,326	1,474	0,5356	1,563	1,563	1,563
349	5,651	1,62	0,4332	1,563	1,563	1,563
350	4,396	1,722	0,4122	0,7813	0,7813	0,7813
351	3,549	1,361	0,4526	1,563	0,7813	1,563
352	4,395	1,414	0,3787	1,563	0,7813	1,563
353	1,154	0,2594	0,5709	0,7813	0,3906	1,563
354	0,4531	0,8168	0,1081	1,563	0,3906	0,7813
355	0,2001	0,05094	0,1415	0,7813	0,1953	1,563
356	1,406	1,821	0,2438	0,7813	0,7813	0,7813
357	1,213	1,256	0,2242	0,7813	0,7813	0,7813
358	4,055	0,3189	0,2045	0,3906	0,2441	1,563
359	1,613	0,1545	0,2535	0,3906	0,09766	1,563
360	0,3807	0,04854	0,1348	1,563	1,563	3,125
361	0,1471	0,1429	0,09533	0,7813	0,3906	1,563
362	9,507	3,083	1,879	1,563	1,563	3,125
363	3,672	0,6486	0,5911	1,563	3,125	3,125
364	14,59	3,248	3,239	3,125	3,125	6,25
365	0,5899	0,2593	0,2463	0,3906	0,1953	3,125

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
366	0,07528	0,02251	0,1047	1,563	0,7813	3,125
367	0,0766	0,01932	0,09753	1,563	1,563	3,125
368	0,3036	0,2026	0,2527	0,7813	0,7813	3,125
369	0,508	0,2758	0,3018	0,7813	0,3906	3,125
370	0,6632	0,04589	0,2087	1,172	0,3906	1,563
371	0,2886	0,0807	0,1878	3,125	0,7813	3,125
372	1,275	0,5745	0,9145	1,563	1,563	3,125
373	0,4954	0,05162	0,1207	1,563	0,3906	3,125
374	0,2777	0,1574	0,121	3,125	0,7813	6,25
375	0,5997	0,05877	0,233	1,563	0,3906	1,563
376	0,2725	0,05515	0,2744	3,125	0,7813	3,125
377	1,179	0,5728	0,8851	1,563	0,7813	3,125
378	0,3538	0,0511	0,09847	1,563	0,7813	3,125
379	0,6265	0,09558	0,1354	1,563	1,563	1,563
380	0,5444	0,1783	0,1786	0,7813	0,4883	1,563
381	0,2411	0,06023	0,1174	1,172	0,7813	2,344
382	0,6514	0,2197	0,2708	1,563	1,563	3,125
383	0,5364	0,05685	0,1017	1,563	0,7813	1,563
384	0,05385	0,02335	0,05392	3,125	1,563	3,125
385	0,7818	0,111	0,1303	0,7813	0,7813	1,563
386	0,1408	0,1334	0,1682	1,563	0,9766	3,125
387	0,2445	0,06461	0,339	1,563	1,563	6,25
388	0,324	0,08838	0,3747	3,125	3,125	6,25
389	1,806	0,2894	0,744	3,125	3,125	3,125
390	0,3408	0,06052	0,3299	1,563	3,125	3,125
391	0,2093	0,02799	0,09653	3,125	3,125	6,25
392	0,2214	0,03181	0,101	3,125	3,125	12,5
393	0,0629	0,02189	0,04542	1,042	0,651	2,083
394	1,996	1,893	1,244	1,563	0,3906	3,125
395	0,1558	0,03153	0,1077	1,563	0,3906	1,563
396	0,2205	0,02687	0,1693	0,3906	0,7813	3,125
397	1,601	0,161	0,532	0,7813	3,125	3,125
398	7,449	2,544	0,9388	1,563	3,125	3,125
399	0,5331	0,08224	0,1122	1,563	0,7813	1,563
400	1,423	0,5983	0,2437	0,3906	0,1953	1,563

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
401	0,483	0,197	0,08968	0,3906	0,7813	1,563
402	0,3184	0,05238	0,1587	0,7813	0,3906	1,563
403	0,531	0,06326	0,175	1,563	1,563	3,125
404	0,3545	0,2319	0,2969	0,5859	0,293	1,172
405	17,92	7,687	5,938	6,25	3,125	25
406	0,5918	0,1641	0,1719	0,7813	0,3906	3,125
407	1,347	0,1404	0,3352	1,563	0,7813	3,125
408	0,6841	0,4209	0,3937	0,7813	0,09766	3,125
409	0,1702	0,1123	0,1836	1,563	0,1953	3,125
410	0,6815	0,322	0,3741	0,7813	0,3906	1,563
411	0,4079	0,1171	0,1774	1,563	0,7813	3,125
412	2,572	0,1081	0,3208	3,125	3,125	6,25
413	0,8005	0,2484	0,3	1,563	0,7813	3,125
414	0,7862	0,3292	0,3473	0,7813	0,3906	3,125
415	0,8006	0,3612	0,4246	1,172	0,1953	3,125
416	1,342	0,9175	0,6803	1,563	0,3906	6,25
417	1,282	0,3854	0,234	0,7813	0,1953	1,563
418	0,8337	0,1518	0,1135	0,7813	0,3906	1,563
419	1,513	0,4964	0,207	0,7813	0,1953	1,563
420	0,974	0,2296	0,1248	1,563	0,3906	3,125
421	1,138	0,1958	0,2477	0,7813	0,3906	1,563
422	0,9819	0,3857	0,279	0,7813	0,3906	1,563
423	1,154	0,3029	0,1805	0,7813	0,3906	1,563
424	0,8135	0,08695	0,3012	1,563	0,7813	1,563
425	0,8859	0,04186	0,1603	3,125	0,7813	3,125
426	0,2734	0,03217	0,1675	0,7813	0,3906	1,563
427	2,608	0,2212	0,5475	0,7813	0,3906	1,563
428	0,4072	0,04729	0,1329	0,7813	0,3906	1,563
429	0,489	0,0819	0,2278	1,563	0,5208	1,563
430	0,1017	0,03252	0,1029	1,563	1,172	1,563
431	0,1326	0,07387	0,169	3,125	3,125	6,25
432	1,515	0,3961	0,3873	0,7813	0,7813	1,563
433	1,329	0,5105	0,4044	1,563	0,7813	1,563
434	1,529	0,1995	0,3368	1,563	0,7813	1,563
435	1,784	0,4598	1,207	3,125	1,563	3,125

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
436	0,1033	0,02464	0,1157	1,563	0,7813	1,563
437	2,412	1,175	0,9522	3,125	0,7813	3,125
438	17,95	2,043	3,906	3,125	3,125	3,125
439	6,719	0,254	0,6293	1,563	3,125	1,563
440	3,955	0,3331	0,5706	1,563	0,7813	1,563
441	1,227	0,08106	0,15	1,563	1,563	1,563
442	1,331	0,4315	0,2489	1,563	1,563	3,125
443	0,79	0,08142	0,127	1,563	0,7813	1,172
444	1,586	0,2358	0,2352	3,125	1,563	3,125
445	0,3705	0,04458	0,1139	3,125	3,125	3,125
446	0,4457	0,05694	0,1531	3,125	1,563	3,125
447	1,6	0,6457	0,1799	0,7813	0,7813	1,563
448	0,9877	0,1506	0,5566	1,563	0,7813	6,25
449	11,81	7,733	27,76	1,563	0,7813	12,5
450	3,418	0,5193	0,2757	1,563	1,563	1,563
451	4,023	1,698	0,5573	0,7813	0,7813	0,7813
452	6,206	1,718	0,9936	3,125	3,125	6,25
453	3,516	0,87	0,2437	3,125	1,563	3,125
454	3,456	0,7573	0,2623	3,125	1,563	6,25
455	0,5298	0,216	0,1625	3,125	1,563	3,125
456	3,769	1,56	0,5448	0,7813	0,7813	1,563
457	5,295	3,678	0,4898	3,125	1,563	6,25
458	3,772	0,5323	0,1315	1,563	0,7813	1,563
459	12,5	1,174	0,1717	1,563	0,3906	1,563
460	4,63	0,6034	0,1476	1,563	0,7813	1,563
461	50,43	42,1	4,766	3,125	1,563	6,25
462	1,289	0,09535	0,2266	1,563	1,563	1,563
463	0,3254	0,1449	0,09096	0,7813	0,7813	1,563
464	1,836	0,2736	0,1975	1,563	0,7813	1,563
465	1,154	0,2228	0,1329	1,563	0,7813	1,563
466	0,9665	0,3586	0,1383	1,563	0,7813	1,563
467	0,4367	0,04263	0,1197	0,7813	0,7813	1,563
468	0,5686	0,133	0,08688	0,7813	0,3906	3,125
469	0,554	0,1527	0,08684	3,125	1,563	3,125
470	0,1342	0,04957	0,1101	1,563	0,7813	3,125

Ex. Nr.	IMP-1 IC50 nM	NDM-1 IC50 nM	VIM-1 IC50 nM	*Serratia marcescens* care exprimă IMP-1 (CL5741) MITC95 μM	*Escherichia coli* care exprimă NDM-1(CLB 30016) MITC95 μM	*Klebsiella pneumoniae* care exprimă VIM-1 (IHMA 599644) MITC95 μM
471	0,1114	0,03032	0,07337	1,563	1,563	3,125
472	0,8471	0,1143	0,189	0,7813	0,7813	0,7813
473	0,3285	0,1357	0,1092	1,563	0,7813	1,563
474	0,5219	0,1045	0,1408	1,563	0,7813	1,563
475	0,1297	0,06045	0,08695	1,563	0,7813	1,563
476	0,2809	0,2695	0,1214	0,7813	1,563	1,563
477	0,8424	0,2795	0,1321	0,7813	0,1953	1,563
478	0,6766	0,1594	0,09144	1,563	1,563	3,125
479	0,6641	0,2241	0,2994	0,7813	0,1953	1,563
480	0,3195	0,2272	0,2488	0,3906	0,1953	1,563
481	0,2505	0,04553	0,1191	1,563	3,125	3,125
482	1,139	0,5373	0,3333	0,7813	0,1953	1,563
483	0,3297	0,09267	0,1153	0,7813	1,758	1,563
484	0,2484	0,1023	0,1313	0,3906	0,1953	3,125
485	3,585	2,217	2,303	0,7813	0,1953	1,563
486	0,4218	0,1757	0,3214	0,7813	0,7813	1,563
487	0,8033	0,2744	0,5273	0,7813	0,3906	1,563
488	0,3552	0,2059	0,2104	0,1953	0,1953	1,563
489	0,5655	0,2459	0,2667	0,3906	0,3906	1,563
490	0,1759	0,0439	0,101	1,563	0,7813	3,125
491	0,2711	0,09392	0,1324	0,7813	0,1953	1,563
492	0,5199	0,3048	0,2401	1,563	0,3906	3,125
493	0,4032	0,1885	0,1786	0,3906	0,3906	1,563
494	0,8078	0,2756	0,4829	1,563	0,7813	3,125
495	0,3277	0,2152	0,3014	0,7813	0,1953	1,563
496	0,5762	0,1997	0,1749	0,7813	0,09766	1,563
497	0,6451	0,1314	0,2194	0,7813	0,3906	1,563
498	0,07629	0,01464	0,05117	1,563	1,563	3,125
499	1,023	0,5552	0,2915	1,563	0,7813	3,125
500	0,1643	0,03472	0,07099	1,563	1,563	3,125

Eflux

Pentru a stabili contribuția efluxului la lipsa inhibării întregii celule cu inhibitorii de metalo-beta-lactamază cu Formula I, au fost create tulpini instrument. Tulpina de la care s-a pornit a fost *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. S-au utilizat o tulpină de tip sălbatic (MB5919) şi o tulpină izogenică în care au fost suprimate genetic pompe de eflux multiple. Beta-lactamaza-1 imipenem

MBL (IMP-1), obţinută dintr-un izolat clinic, a fost introdusă în tulpina pereche prin următorul procedeu:

ADN plasmidic (care codifică IMP-1) a fost extras din CL 5673 (IMP-1, tulpină clinică *P.aeruginosa*) prin tehnici standard. ADN-ul plasmidic a fost transformat in tulpinile izogene parentale MB5919 (oprD+, eflux+, AmpC inductibil) şi MB5890 (oprD+, eflux-, AmpC inductibil) prin electroporare. Aceste tulpini transformate s-au placat pe plăci de agar Muller-Hinton ajustate cu cationi conţinând ceftazidimă la 32 µg/ml (MB5919) şi 16 µg/ml (MB5890) pentru a selecta acele celule în care a fost introdusă cu succes plasmida care exprimă IMP-1, conducand la rezistenţă la ceftazidimă. Electroforeza pe agaroză gel a produsului PCR pentru IMP-1 din transformanţii de succes a fost utilizată pentru a compara controlul cu tulpina originală din care a fost obţinută plasmida, confirmând transferul genei IMP-1 (nu sunt arătate date).

Concentraţiile inhibitorii minime ale antibioticelor sentinelă s-au obţinut pentru a face controlul de calitate a noilor tulpini. MIC al imipenem a crescut dramatic, după cum era de aşteptat, din cauza prezenţei IMP-1, de asemenea a meropenemului (MEM) şi a ceftazidimei (CAZ). Efluxul +/- s-a comportat similar cu antibioticele non-BL aşa cum ar trebui cu efluxul la tulpinile care prezintă sensibilitate mărită la cloramfenicol (CAM) şi ciprofloxacin (Cipro).

	MIC[ug/ml]							
			plasmidă CL 5673 (IMP-1)		**plasmidă pFIp-Vim1**		**plasmidă pFIp-Vim2**	
	MB 5919	**MB 5890**	**MB 9798**	**MB 9733**	**MB 9861**	**MB 9862**		
OprD	OprD+	OprD+	OprD+	OprD+	OprD+	OprD+	OprD+	OprD+
eflux	eflux+	eflux-	eflux+	eflux-	eflux+	eflux-	eflux+	eflux-
	MB 5919	**MB 5990**	**MB 5919 Trans IMP1 plasd**	**MB 5890 Trans IMP1 plasd**	**MB 5919 Trans pFIp-Vim1 plasd**	**MB 5890 Trans pFIp-Vim1 plasd**	**MB 5919 Trans pFIp-Vim2 plasd**	**MB 5890 Trans pFIp-Vim2 plasd**
Imipenem	**4**	**2**	**>64**	**32**	**>64**	**64**	**>64**	**32**
Meropenem	**2**	**0,5**		**64**	**>64**	**64**	**>64**	**32**
Pipercilină	**2**	**1**		**4**	**>256**	**128**	**>256**	**128**
Cloramfenicol	**>64**	**1**	**>64**	**1**	**>64**	**2**	**>64**	**1**
Ciprofloxicină	**0,5**	**0,008**	**0,5**	**0,008**	**1**	**0,008**	**1**	**0,008**
CAZ	**1**	**0,5**	**256**	**256**	**>256**	**>256**	**128**	**64**
Azitromicină	16	**1**	**16**	**2**	**32**	**1**	**32**	**1**

Setul de tulpini a fost apoi utilizat ca pereche pentru a determina efectul inhibitorilor de metalo-β-lactamază cu Formula I asupra MIC al imipenem şi/sau ceftazidimă. In testele MIC standard în microbulion a fost inclusă o concentraţie fixă de antibiotic, uzual la punctul de concentraţie CLSI (Clinical şi Laboratory Standards Institute). De asemenea a fost inclusă o cantitate fixă de inhibitor din clasa A/C de beta-lactamaze pentru a inhiba enzima *Pseudomonas* AmpC rezidentă. A fost inclusă o titrare în serie a inhibitorului de metalo-β-lactamază şi a fost inregistrată concentraţia de inhibitor de metalo-β-lactamază care reface susceptibilitatea tulpinei la antibioticul inclus. Acea concentraţie de inhibitor de metalo-β-lactamază a fost apoi comparată între cele două tulpini pentru a determine gradul de diferenţă dintre tulpinile cu eflux + (MB9798) şi eflux - (MB9799). Acesta a fost luat ca indicaţie a măsurii în care MBLi este pasibil de eflux.

Tabelul 2 Determinare: Concentraţia de inhibitori de metalo-β-lactamază cu Formula I care reface susceptibilitatea tulpinilor eflux + (MB9798) şi eflux - (MB9799) la imipenem la 2 µg/mL în prezenţa inhibitorului de serină β-lactamază din clasa A, C, D înrudiţi de aproape cu relebactam. din Tabelul de mai jos, Raportul de eflux este raportul MITC95 PA_9798/MITC95 PA_9799

EX. No.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux	Ex. Nr.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux
1	0,5573	0,8542	0,65	251	0,7813	0,7813	1,00
2	0,7813	0,7813	1,00	252	0,418	0,6133	0,68
3	3,125	1,563	2,00	253	1,563	0,7813	2,00
4	1,563	1,563	1,00	254	0,7813	0,7813	1,00
5	1,781	0,8906	2,00	255	1,563	0,7813	2,00
6	1,563	1,563	1,00	256	0,7813	0,7813	1,00
7	25	1,563	15,99	257	0,7813	0,7813	1,00
8	1,563	1,563	1,00	258	0,7813	0,7813	1,00
9	0,3906	0,7813	0,50	259	0,7813	0,7813	1,00
10	0,7656	0,7656	1,00	260	0,7813	0,7813	1,00
11	0,3906	0,3906	1,00	261	0,7813	0,7813	1,00
12	0,375	0,5	0,75	262	0,7813	0,7813	1,00
13	12,5	6,25	2,00	263	0,7813	0,7813	1,00
14	3,125	3,125	1,00	264	3,125	0,7813	4,00
15	12,5	12,5	1,00	265	0,7813	0,7813	1,00
16	100	6,25	16,00	266	0,3906	0,7813	0,50
17	12,5	6,25	2,00	267	0,7813	0,7813	1,00
18	3,125	3,125	1,00	268	0,7813	0,7813	1,00
19	6,25	6,25	1,00	269	3,125	1,563	2,00
20	6,25	6,25	1,00	270	1,563	1,563	1,00
21	1,563	1,563	1,00	271	0,7813	1,563	0,50
22	1,563	1,563	1,00	272	1,563	0,7813	2,00
23	3,125	3,125	1,00	273	0,7813	0,7813	1,00
24	12,5	3,125	4,00	274	0,7813	0,7813	1,00
25	50	3,125	16,00	275	0,7813	0,7813	1,00
26	6,25	3,125	2,00	276	0,7813	0,7813	1,00
27	12,5	6,25	2,00	277	0,7813	0,7813	1,00
28	12,5	3,125	4,00	278	0,7813	0,7813	1,00
29	50	3,125	16,00	279	0,7813	0,7813	1,00
30	1,563	1,563	1,00	280	0,3906	0,7813	0,50
31	2,344	1,563	1,50	281	3,125	1,563	2,00
32	0,7813	1,563	0,50	282	0,7813	0,7813	1,00
33	12,5	3,125	4,00	283	0,7813	0,7813	1,00
34	25	6,25	4,00	284	0,7813	0,7813	1,00
35	6,25	3,125	2,00	285	0,3906	0,3906	1,00
36	3,125	3,125	1,00	286	0,9766	0,7813	1,25

EX. No.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux	Ex. Nr.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux
37	6,25	6,25	1,00	287	1,563	1,563	1,00
38	3,125	3,125	1,00	288	1,563	0,7813	2,00
39	50	3,125	16,00	289	1,563	0,7813	2,00
40	50	3,125	16,00	290	0,7813	0,3906	2,00
41	25	3,125	8,00	291	0,7813	0,7813	1,00
42	25	1,563	15,99	292	0,7813	1,563	0,50
43	100	1,563	63,98	293	3,125	1,563	2,00
44	12,5	6,25	2,00	294	1,563	0,7813	2,00
45	25	3,125	8,00	295	0,7813	0,7813	1,00
46	0,7813	1,563	0,50	296	0,7813	0,7813	1,00
47	3,125	3,125	1,00	297	0,7813	0,7813	1,00
48	1,563	1,563	1,00	298	0,3555	0,5156	0,69
49	50	6,25	8,00	299	0,7813	0,7813	1,00
50	12,5	6,25	2,00	300	0,7813	0,7813	1,00
51	25	6,25	4,00	301	0,7813	0,7813	1,00
52	6,25	3,125	2,00	302	0,7813	0,7813	1,00
53	1,563	1,563	1,00	303	0,7813	0,7813	1,00
54	6,25	3,125	2,00	304	0,3906	0,7813	0,50
55	3,125	3,125	1,00	305	0,7813	0,7813	1,00
56	1,563	1,563	1,00	306	0,7813	0,7813	1,00
57	3,125	3,125	1,00	307	0,7813	0,7813	1,00
58	1,563	1,563	1,00	308	0,7813	0,7813	1,00
59	1,563	1,563	1,00	309	0,7813	0,7813	1,00
60	0,7813	1,563	0,50	310	0,7813	0,7813	1,00
61	1,563	1,563	1,00	311	1,563	1,563	1,00
62	1,563	1,563	1,00	312	1,563	1,563	1,00
63	0,7813	1,563	0,50	313	3,125	1,563	2,00
64	3,125	1,563	2,00	314	0,7813	0,7813	1,00
65	3,125	1,563	2,00	315	1,563	1,563	1,00
66	3,125	1,563	2,00	316	3,125	1,563	2,00
67	1,563	1,563	1,00	317	1,563	3,125	0,50
68	3,125	1,563	2,00	318	1,563	1,563	1,00
69	0,7813	1,563	0,50	319	0,7813	0,7813	1,00
70	3,125	3,125	1,00	320	1,563	0,7813	2,00
71	1,563	1,563	1,00	321	1,563	0,7813	2,00
72				322	0,651	0,7813	0,83

EX. No.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux	Ex. Nr.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux
73	0,7813	1,563	0,50	323	1,563	1,563	1,00
74	1,172	1,172	1,00	324	0,7813	0,7813	1,00
75	0,7813	0,7813	1,00	325	1,563	0,7813	2,00
76	0,7813	1,563	0,50	326	1,563	1,563	1,00
77	0,7813	1,563	0,50	327	1,563	0,7813	2,00
78	0,7813	1,563	0,50	328	1,563	1,563	1,00
79	0,7813	1,563	0,50	329	1,563	0,7813	2,00
80	1,563	1,563	1,00	330	1,563	1,563	1,00
81	0,7813	1,563	0,50	331	1,563	1,563	1,00
82	3,125	6,25	0,50	332	1,563	1,563	1,00
83	0,7813	1,563	0,50	333	1,563	1,563	1,00
84	1,563	1,563	1,00	334	1,563	0,7813	2,00
85	1,563	1,563	1,00	335	3,125	1,563	2,00
86	0,7813	1,563	0,50	336	3,125	1,563	2,00
87	0,7813	1,563	0,50	337	0,7813	0,3906	2,00
88	1,563	3,125	0,50	338	6,25	1,563	4,00
89	1,563	1,563	1,00	339	6,25	1,563	4,00
90	0,7813	1,563	0,50	340	6,25	1,563	4,00
91	1,563	1,563	1,00	341	1,563	0,7813	2,00
92	25	6,25	4,00	342	25	6,25	4,00
93	3,125	3,125	1,00	343	0,7813	0,7813	1,00
94	1,563	1,563	1,00	344	1,563	0,7813	2,00
95	1,563	1,563	1,00	345	0,7813	0,7813	1,00
96	3,125	3,125	1,00	346	1,563	0,7813	2,00
97	1,563	1,563	1,00	347	1,563	0,7813	2,00
98	0,7813	1,042	0,75	348	3,125	0,7813	4,00
99	25	3,125	8,00	349	1,563	0,7813	2,00
100	200	6,25	32,00	350	0,7813	0,7813	1,00
101	3,125	3,125	1,00	351	1,563	0,7813	2,00
102	0,7813	1,563	0,50	352	1,563	0,7813	2,00
103	3,125	1,563	2,00	353	1,563	0,7813	2,00
104	3,125	1,563	2,00	354	1,563	0,3906	4,00
105	1,563	1,563	1,00	355	0,7813	0,7813	1,00
106	12,5	3,125	4,00	356	0,7813	0,3906	2,00
107	6,25	1,563	4,00	357	0,7813	0,3906	2,00
108	1,563	1,563	1,00	358	1,563	0,7813	2,00

EX. No.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux	Ex. Nr.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux
109	0,7813	1,563	0,50	359	1,563	0,7813	2,00
110	1,563	1,563	1,00	360	1,563	1,563	1,00
111	0,7813	1,563	0,50	361	0,7813	0,7813	1,00
112	1,563	1,563	1,00	362	3,125	1,563	2,00
113	1,563	1,563	1,00	363	3,125	0,7813	4,00
114	3,125	3,125	1,00	364	3,125	1,563	2,00
115	3,125	3,125	1,00	365	1,563	0,7813	2,00
116	0,7813	1,563	0,50	366	0,7813	0,7813	1,00
117	1,563	1,563	1,00	367	0,7813	1,563	0,50
118	12,5	3,125	4,00	368	1,563	1,563	1,00
119	0,7813	1,563	0,50	369	1,563	1,563	1,00
120	0,7813	1,563	0,50	370	0,7813	0,7813	1,00
121	12,5	3,125	4,00	371	1,563	1,563	1,00
122	3,125	1,563	2,00	372	1,563	0,7813	2,00
123	1,563	1,563	1,00	373	1,563	1,563	1,00
124	12,5	3,125	4,00	374	1,563	1,563	1,00
125	0,7813	1,563	0,50	375	1,563	1,563	1,00
126	0,7813	1,563	0,50	376	1,563	1,563	1,00
127	1,563	1,563	1,00	377	1,563	0,7813	2,00
128	6,25	6,25	1,00	378	3,125	1,563	2,00
129	12,5	3,125	4,00	379	1,563	0,7813	2,00
130	0,7813	1,563	0,50	380	0,7813	0,7813	1,00
131	12,5	0,7813	16,00	381	1,172	0,7813	1,50
132	3,125	0,7813	4,00	382	1,563	1,563	1,00
133	6,25	0,7813	8,00	383	0,7813	0,7813	1,00
134	25	1,563	15,99	384	0,7813	1,563	0,50
135	0,7813	0,7813	1,00	385	0,7813	0,7813	1,00
136	1,563	0,7813	2,00	386	1,563	1,563	1,00
137	0,7813	0,7813	1,00	387	0,7813	1,563	0,50
138	1,563	1,563	1,00	388	1,563	3,125	0,50
139	0,7813	0,7813	1,00	389	1,563	1,563	1,00
140	1,563	0,7813	2,00	390	0,7813	1,563	0,50
141	1,563	1,563	1,00	391	1,563	1,563	1,00
142	1,563	1,172	1,33	392	1,563	3,125	0,50
143	0,7813	1,563	0,50	393	0,7813	1,042	0,75
144	3,125	3,125	1,00	394	3,125	1,563	2,00

EX. No.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux	Ex. Nr.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux
145	0,3906	0,7813	0,50	395	1,563	0,7813	2,00
146	0,3906	0,7813	0,50	396	0,7813	1,563	0,50
147	3,125	3,125	1,00	397	1,563	1,563	1,00
148	3,125	1,563	2,00	398	6,25	1,563	4,00
149	3,125	3,125	1,00	399	0,7813	0,7813	1,00
				400	1,563	0,7813	2,00
151	50	3,125	16,00	401	1,563	0,7813	2,00
152	12,5	1,563	8,00	402	0,7813	0,7813	1,00
153	12,5	12,5	1,00	403	1,563	1,563	1,00
154	3,125	6,25	0,50	404	1,172	0,9766	1,20
155	6,25	1,281	4,88	405	25	12,5	2,00
156	12,5	6,25	2,00	406	1,563	1,563	1,00
157	1,781	0,4453	4,00	407	3,125	1,563	2,00
158	3,125	0,8906	3,51	408	1,563	1,563	1,00
159	3,125	1,563	2,00	409	1,563	1,563	1,00
160	6,25	1,563	4,00	410	0,7813	0,7813	1,00
161	0,3993	0,5139	0,78	411	1,563	1,563	1,00
162	0,4271	0,4922	0,87	412	1,563	3,125	0,50
163	0,7813	0,7813	1,00	413	1,563	1,563	1,00
164	0,7813	0,7813	1,00	414	1,563	1,563	1,00
165	6,25	1,563	4,00	415	1,563	1,563	1,00
166	1,563	1,563	1,00	416	3,125	3,125	1,00
167	3,125	1,563	2,00	417	1,563	0,7813	2,00
168	0,3828	0,543	0,70	418	1,563	0,7813	2,00
169	1,563	1,563	1,00	419	1,563	0,7813	2,00
170	0,7813	0,7813	1,00	420	1,563	0,7813	2,00
171	0,7813	1,563	0,50	421	1,563	0,7813	2,00
172	0,3906	0,7813	0,50	422	1,563	0,7813	2,00
173	1,563	1,563	1,00	423	3,125	0,7813	4,00
174	1,563	1,563	1,00	424	1,563	1,563	1,00
175	0,7813	1,563	0,50	425	1,563	1,563	1,00
176	0,7813	0,7813	1,00	426	0,3906	0,7813	0,50
177	0,7813	1,563	0,50	427	0,7813	0,7813	1,00
178	1,563	1,563	1,00	428	0,7813	0,7813	1,00
179	3,125	1,563	2,00	429	0,7813	0,7813	1,00
180	0,3906	0,7813	0,50	430	1,563	1,563	1,00

EX. No.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux	Ex. Nr.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux
181	0,3906	0,7813	0,50	431	12,5	1,563	8,00
182	0,3438	0,4271	0,80	432	0,7813	0,7813	1,00
183	0,7813	0,7813	1,00	433	1,563	0,7813	2,00
184	0,7813	0,7813	1,00	434	1,563	0,7813	2,00
185	0,3844	0,5906	0,65	435	3,125	1,563	2,00
186	1,563	0,7813	2,00	436	0,7813	0,7813	1,00
187	0,3906	0,7813	0,50	437	1,563	0,7813	2,00
188	0,7813	1,563	0,50	438	6,25	3,125	2,00
189	0,7813	1,563	0,50	439	6,25	1,563	4,00
190	0,3906	0,7813	0,50	440	1,563	0,7813	2,00
191	0,4453	0,4453	1,00	441	1,563	0,7813	2,00
192	1,563	0,7813	2,00	442	0,7813	1,563	0,50
193	0,7813	0,7813	1,00	443	0,7813	0,7813	1,00
194	0,6875	0,8542	0,80	444	1,563	1,563	1,00
195	0,7813	0,7813	1,00	445	1,563	1,563	1,00
196	0,7656	0,7656	1,00	446	3,125	1,563	2,00
197	0,7813	0,7813	1,00	447	1,563	0,7813	2,00
198	0,7813	0,7813	1,00	448	1,563	3,125	0,50
199	0,7813	1,432	0,55	449	6,25	1,563	4,00
200	0,7813	0,7813	1,00	450	1,563	0,7813	2,00
201	0,7813	1,563	0,50	451	1,563	0,7813	2,00
202	1,563	1,563	1,00	452	6,25	1,563	4,00
203	0,7813	1,563	0,50	453	3,125	1,563	2,00
204	0,7813	0,7813	1,00	454	3,125	1,563	2,00
205	12,5	1,563	8,00	455	12,5	1,563	8,00
206	3,125	1,563	2,00	456	1,563	0,7813	2,00
207	3,125	1,563	2,00	457	50	1,563	31,99
208	3,125	3,125	1,00	458	3,125	0,7813	4,00
209	1,563	1,172	1,33	459	3,125	1,563	2,00
210	3,125	1,563	2,00	460	3,125	1,563	2,00
211	12,5	3,125	4,00	461	12,5	3,125	4,00
212	1,563	1,563	1,00	462	1,563	0,7813	2,00
213	3,125	1,563	2,00	463	0,7813	0,7813	1,00
214	12,5	1,563	8,00	464	0,7813	0,7813	1,00
215	1,563	1,563	1,00	465	0,7813	0,7813	1,00
216	6,25	1,563	4,00	466	0,7813	0,7813	1,00

EX. No.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux	Ex. Nr.	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux + (MB9798) MITC95 μM	*P. aeruginosa* care exprimă IMP-1, eflux - (MB9799) MITC95 μM	Rap. Eflux
217	12,5	1,563	8,00	467	0,3906	0,7813	0,50
218	25	1,563	15,99	468	1,563	0,7813	2,00
219	1,563	1,563	1,00	469	0,7813	0,7813	1,00
220	6,25	1,563	4,00	470	1,563	0,7813	2,00
221	1,563	1,563	1,00	471	3,125	0,7813	4,00
222	1,563	1,563	1,00	472	1,563	0,3906	4,00
223	1,563	0,7813	2,00	473	0,7813	0,7813	1,00
224	1,563	0,7813	2,00	474	0,7813	0,7813	1,00
225	1,563	1,563	1,00	475	0,7813	0,7813	1,00
226	6,25	3,125	2,00	476	0,7813	0,7813	1,00
227	1,563	1,563	1,00	477	1,563	0,7813	2,00
228	1,563	1,563	1,00	478	0,7813	0,7813	1,00
229	1,563	3,125	0,50	479	0,7813	0,7813	1,00
230	1,563	1,563	1,00	480	0,7813	0,7813	1,00
231	1,563	1,563	1,00	481	1,563	1,563	1,00
232	1,563	0,7813	2,00	482	1,563	0,7813	2,00
233	1,563	1,563	1,00	483	0,7813	0,7813	1,00
234	0,7813	0,7813	1,00	484	0,7813	0,7813	1,00
235	0,7813	1,563	0,50	485	6,25	0,7813	8,00
236	0,7813	0,7813	1,00	486	1,563	0,7813	2,00
237	0,7813	1,563	0,50	487	1,563	1,563	1,00
238	3,125	0,7813	4,00	488	0,7813	0,7813	1,00
239	6,25	0,7813	8,00	489	1,563	0,7813	2,00
240	0,7813	0,7813	1,00	490	1,563	1,563	1,00
241	0,651	0,7813	0,83	491	0,7813	0,7813	1,00
242	0,7813	0,7813	1,00	492	1,563	1,563	1,00
243	0,7813	0,7813	1,00	493	0,3906	0,7813	0,50
244	1,563	0,7813	2,00	494	3,125	1,563	2,00
245	1,563	1,563	1,00	495	0,7813	0,7813	1,00
246	1,563	0,7813	2,00	496	0,7813	0,7813	1,00
247	1,563	0,7813	2,00	497	0,7813	0,7813	1,00
248	0,7813	0,7813	1,00	498	0,7813	0,7813	1,00
249	0,7813	0,7813	1,00	499	0,7813	0,7813	1,00
250	0,7813	0,7813	1,00	500	1,563	1,563	1,00

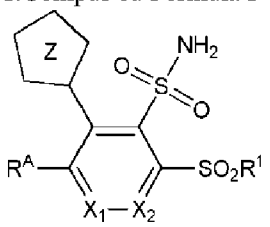
Compuşii reprezentativi cu Formula I din prezenta invenţie au în general un raport de flux mai scăzut asupra *Pseudomonas* decât compuşii în care atomul sau linkerul de la poziţia C-6 este un carbon sau hidrogen in loc de $-SO_2-$.

(56) Referinţe bibliografice citate in raportul de documentare:

- WALTER FAST ET AL: "Metallo-[beta]-lactamase: Inhibitors and reporter substrates", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, vol. 1834, no. 8, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 1648-1659, XP055296815, Netherlands ISSN: 1570-9639, DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.04.024 cited in the application
- WO-A1-2015/112441
- JOHN D BUYNAK: "[beta]-Lactamase inhibitors: a review of the patent literature (2010 - 2013)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 23, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 1469-1481, XP055163546, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2013.831071
- TONEY J H ET AL: "Structure-activity relationships of biphenyl tetrazoles as metallo-beta-lactamase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 9, no. 18, 20 September 1999 (1999-09-20), pages 2741-2746, XP004179963, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(99)00458-8

(57) Revendicări:

1.Compus cu Formula I



(I),

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,

in care:

X^1 este N sau CH;

X^2 este N sau CH;

Z este tetrazolil, in care Z este legat printr-o legătură carbon-carbon la ciclul de bază de şase membri care are X_1 şi X_2;

R^A este $-(CH_2)$n-AryA1, $-(CH_2)_n$-HetA1, $-(CH_2)$n-C_4-C_6 cicloalchil, sau $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil, in care respectivii $-(CH_2)_n$-C_4-C_6cicloalchil şi $-(CH_2)_n$-C_4-C_6 cicloalchenil sunt substituiţi opţional cu 1, 2 sau 3 substituenţi selectaţi independent dintre $-NH_2$, -OH,-F şi $-NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, $-CF_3$,$-NR^aR^b$ şi $-OR^a$;

R^1 este

1) $-NH_2$;

2) $-NR^a$-C_1-C_6 alchil substituit opţional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenţi selectaţi independent dintre: -F, $-CF_3$, C_1-C_6alchil, $-CH(NH_2)C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, -C(O)OH, $-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, $-NR^aR^b$, $-N^+R^aR^bCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-OR^a$ şi $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$;

3) $-NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre: -F, $-CF_3$, $-C(O)NR^aR^b$, -C(O)OH, $-NR^aR^b$, $-N^+R^aR^bCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-OR^a$ şi $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$;

4) $-NR^a(CH_2)_n$-C_3-C_6 cicloalchil, in care C_3-C_6 cicloalchilul este substituit opţional cu $-CH_2OH$ sau $-NH_2$;

5) un heterocicloalchil monociclic cu 4-6 atomi legat prin azot cu 0, 1 sau 2 heteroatomi suplimentari în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, sau un heterocicloalchil biciclic cu 6 până la 10 atomi legat prin azot cu 0, 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care ciclul biciclic poate fi cu punte, conndensat sau spirociclic, in care heterocicloalchilul monociclic cu 4-6 atomi şi heterocicloalchilul biciclic 6 până la 10

atomi sunt substituiţi opţional cu unu până la trei substituenţi, selectaţi independent dintre: -F, -NR^aR^b, oxo, -$(CH_2)_{1-2}OH$, -CH_2NH_2, -SO_2CH_3, şi C_1-C_6 alchil şi în care un atom de sulf din ciclu este substituit opţional cu unu sau doi oxo;

6) -NR^a-(C_1-C_3 alchil)$_n$-AryB1, in care C_1-C_3 alchilul este substituit opţional cu -NH_2; şi

7) -NR^a-(C_1-C_3alchil)$_n$-HetB1;

AryA1 este un sistem ciclic aromatic selectat dintre:

1) un ciclu monociclic cu 5-6 atomi cu 0, 1, 2 sau 3 heteroatomi in ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, substituit opţional cu 1, 2 sau 3 substituenţi selectaţi independent dintre

a) halogen,

b) -C_1-C_6 alchil,

c) -CN,

d) -CH_2OH,

e) -$C(O)NR^aR^b$,

f) -$C(O)NH(CH_2)_{2-4}NH_2$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b şi -$(CH_2)_nOR^a$,

g) -$C(O)OR^a$,

h) -$(CH_2)_pNHR^a$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b sau -OR^a,

i) -$(CH_2)_pNR^aC(=NH)NH_2$,

j) -$NR^aC(O)C_1$-C_6 alchil substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b sau -OR^a,

k) -NR^aSO_2-C_1-C_6 alchil,

l) -NR^aSO_2-ciclopropil,

m) -OR^a,

n) oxo,

o) -SC_1-C_6 alchil substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b sau -OR^a;

p) -SO_2R^a,

q) -$SO_2NR^aR^b$,

r) -SO_2NH-ciclopropil,

s) -AryA2,

t) -$(CH_2)_nNR^a$AryA2,

u) -$C(O)NR^a$HetA2 şi

v) -HetA2, şi

2) un ciclu biciclic cu 8 până la 10 atomi cu 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ca atomi în ciclu selectaţi dintre N, O şi S, în care un atom de S are opţional unu sau doi substituenţi oxo şi un atom de N este opţional sub forma unui N-oxid şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre:

a) halogen;

b) C_1-C_6 alchil substituit opţional cu unu până la trei substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b, -F şi -OR^a;

c) -$(CH_2)_nCF_3$;

d) -$C(=NH)NH_2$;

e) -CN;

f) -$C(O)CF_3$;

g) -$C(O)NR^aR^b$;

h) -$C(O)NHCH_2C(O)OR^a$;

i) -C(O)NH-C_2-C_4alchil-NH_2,

j) -$C(O)OR^a$;

k) -NR^aR^b;

l) -$NHCH_2SO_3H$;

m) -$(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$;

n) -$NHC(O)C_1$-C_6alchil;

o) -$NHC(O)NH_2$;

p) -$NHC(O)OR^a$;

q) -$NHSO_2CH_3$;

r) -OR^a;

s) oxo;

t) -SO_2R^a,

u) -CH_2-fenil-OCH_3; şi

v) -HetA2;

HetA1 este dihidrotiopiranil sau tetrahidropiranil;

AryA2 este un ciclu monociclic aromatic cu 5-6 atomi cu 1, 2 sau 3 heteroatomi in ciclu selectaţi independent dintre N, N ca sare cuaternară şi S sau 4 atomi de N în ciclu, substituit opţional cu -CH_2OH,-COOH,-$CONH_2$, -$C(O)OC_1$-C_6 alchi şi -$(CH_2)_pNHR^a$ substituit opţional cu unu sau doi substituenţi selectaţi independent dintre -NR^aR^b şi -OR^a;

HetA2 este un ciclu monociclic saturat cu 4-6 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi in ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care S este substituit opţional cu două grupări oxo, şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre C_1-C_6 alchil, -CN, -OH şi oxo;

AryB1 este un ciclu aromatic selectat dintre:

1) un ciclu monociclic aromatic cu 5-6 atomi cu 0, 1, 2 sau 3 atomi de N in ciclu, substituit opţional cu 1 substituent selectat dintre -CF_3, C_1-C_6 alchil,

-$(CH_2)_nNH_2$ şi -OCH_3; sau

2) un ciclu biciclic cu 9 atomi cu 2 atomi de N in ciclu;

HetB1 este un ciclu saturat selectat dintre:

1) un ciclu monociclic saturat cu 4-6 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N, O şi S, în care un atom de N din ciclu este opţional sub forma unei amine cuaternare, în care S este substituit cu două grupări oxo şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -F, C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 hidroxialchil, -$C(O)OR^a$,-$(CH_2)_kNR^aR^b$, -OR^a şi oxo; sau

2) un ciclu biciclic cu 6-10 atomi cu 1 sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N şi O, substituit opţional cu -OH sau -NH_2, in care ciclul biciclic este cu punte sau condensat;

R^a şi R^b sunt independent H sau C_1-C_6 alchil;

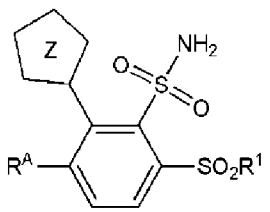
k este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare n este independent 0 sau 1; şi

fiecare p este independent 0, 1, 2 sau 3.

2.Compusul din revendicarea 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^1 şi X^2 sunt CH.

3.Compusul din revendicarea 1 sau 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, care are Formula IA



(IA)

in care:

R^A este AryA1, C_4-C_6 cicloalchil sau C_4-C_6 cicloalchenil, in care respectivul C_4-C_6 cicloalchil şi C_4-C_6 cicloalchenil sunt substituiţi opţional cu -NH_2 sau $NHC(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$;

AryA1 este un sistem ciclic aromatic selectat dintre:

1) a 5-6 membered monociclic ring cu 0, 1, sau 2 heteroatomi în ciclu selectaţi independent dintre N şi S, substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre:

a) F,

b) -C_1-C_6 alchil,

c) -CN,

d) -CH_2OH,

e) -$C(O)NR^aR^b$,

f) -$C(O)NH(CH_2)_{2-4}NH_2$,

g) -$C(O)OR^a$,

h) -$(CH_2)_nNHR^a$,

i) -$NHC(=NH)NH_2$;

j) -$NHC(O)CH_3$;

k) -NR^aSO_2-C_1-C_6alchil,

l) -$NHSO_2$-Ciclopropil,

m) -OR^a,

n) -$SO_2NR^aR^b$,

o) -SC_1-C_6alchil,
p) -SO_2NH-ciclopropil,
q) -AryA2,
r) -$(CH_2)_nNR^aAryA2$,
s) -$C(O)NR^aHetA2$, şi
t) -HetA2, şi
2) un ciclu biciclic cu 8 până la 10 atomi cu 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi în ciclu selectaţi dintre N, O şi S, în care un atom de S este substituit opţional cu unu sau doi substituenţi oxo şi un atom de N este opţional sun forma unui N-oxid, şi în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, C_1-C_6 alchil, -CH_2CF_3, -$CF_2CH_2NH_2$, -CF_3, -$C(=NH)NH_2$, -$CH(NH_2)CH_3$, - CN, -$C(O)CF_3$, -$C(O)NR^aR^b$, -$C(O)NHCH_2C(O)OR^a$,
-$C(O)OR^a$, -$(CH_2)_{0-2}NR^aR^b$, -$NHC(O)CH_3$, -$NHC(O)NH_2$, -$NHC(O)OR^a$,
-$NHCH_2SO_3H$, - $NHSO_2CH_3$, -OR^a, oxo, -CH_2-fenil-OCH_3, şi -HetA2; şi
toate celelalte variabile sunt definite in revendicarea 1.

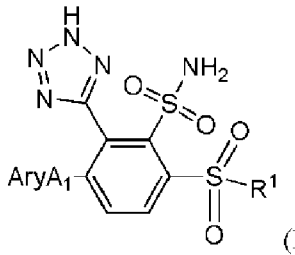
4.Compusul din oricare dintre revendicările 1-3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care R^A este AryAl.

5.Compusul din revendicarea 4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care AryA1 este 1) piridil substituit opţional cu -NH_2, 2) benzoimidazolil substituit cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, -CH_3 şi - $(CH2)_nNH_2$; sau 3) benzotiazolil substituit cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre
-CH_3 şi -$(CH_2)_nNH_2$.

6.Compusul din oricare dintre revendicările 1-5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, in care R^1 este:
1) -NH_2;
2) -NR^a-C_1-C_6 alchil substituit opţional cu 1, 2, 3 sau 4 substituenţi selectaţi independent dintre -F, -CF_3, C_1-C_6 alchil, -$CH(NH_2)C(O)NH_2$, -$C(O)NR^aR^b$,
-C(O)OH, - $(CH_2)_{1-2}NH_2$, -NR^aR^b, -$N^+R^aR^bCH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$, -OR^a,
-$NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, şi - $O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
3) -$NR^a(CH_2)_n$-C_3-C_6 cicloalchil, in care C_3-C_6cicloalchil este substituit opţional cu -CH_2OH sau -NH_2;
4) -NR^a-(C_1-C_3alchil)$_n$-AryB1, in care C_1-C_3 alchilul este substituit opţional cu
-NH_2; şi
5) -NR^a-(C_1-C_3alchil)$_n$-HetB1.

7.Compusul din oricare dintre revendicările 1-5, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in care R^1 este: -NH_2, -NH-HetB1 substituit opţional cu -NH_2, sau -NH-C_2-C_3alchilNH_2 substituit opţional cu -CH_3, -OH sau -NH_2.

8.Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, care are Formula IB:



(IB)

in care:
AryA1 este un sistem ciclic aromatic selectat dintre:
1) un ciclu monociclic cu 5-6 atomi cu 0 sau 1 atom de N in ciclu, substituit cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F,-C_1-C_6 alchil, -CONH-C_{2-4} alchil-NH_2 sau - NHR^a; sau
2) un ciclu biciclic cu 9 atomi cu 2 heteroatomi în ciclu selectaţi dintre N şi S, în care ciclul este substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre F, C_1-C_6 alchil, şi -$(CH_2)_xNR^aR^b$;
R^1 este
1) -NH_2;

2) -NR^a-C_{1-6}alchil substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi F şi substituit opţional cu 1 sau 2 substituenţi selectaţi independent dintre -CF_3,

-$CH(NH_2)C(O)NH_2$; -$C(O)NR^aR^b$; -C(O)OH; -$NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, -NR^aR^b,

-$N^+R^aR^bCH_3$, -$NHCH_2CH_2OCH_3$, -OR^a şi -$O(CH_2)_{2-3}NH_2$;

3) -$NR^a(CH_2)_n$-C_3-C_6cicloalchil, in care C_3-C_6 cicloalchilul este substituit opţional cu -CH_2OH sau -NH_2;

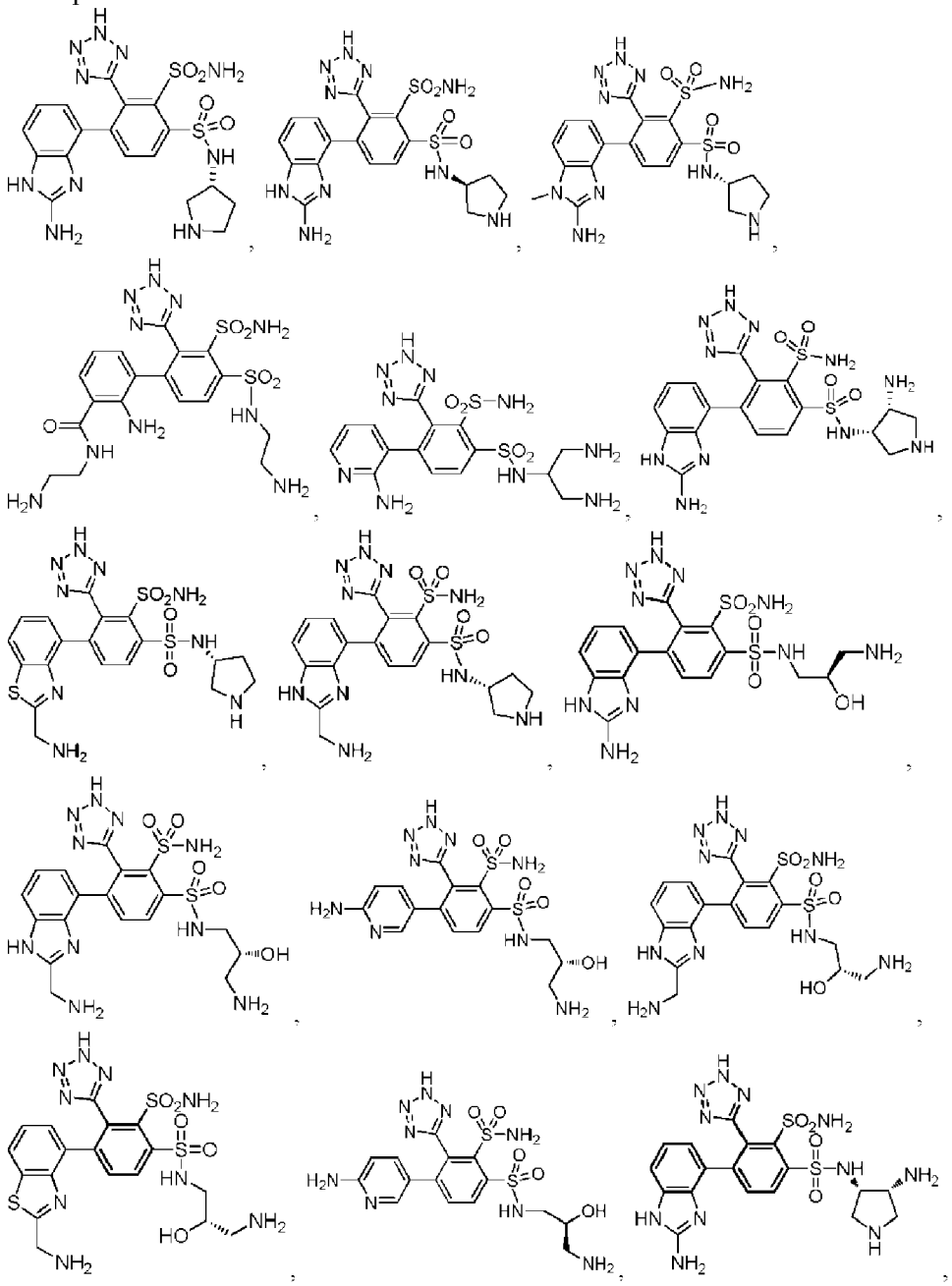
4) -NR^a-(C_1-C_3alchil)$_n$-AryB1; şi

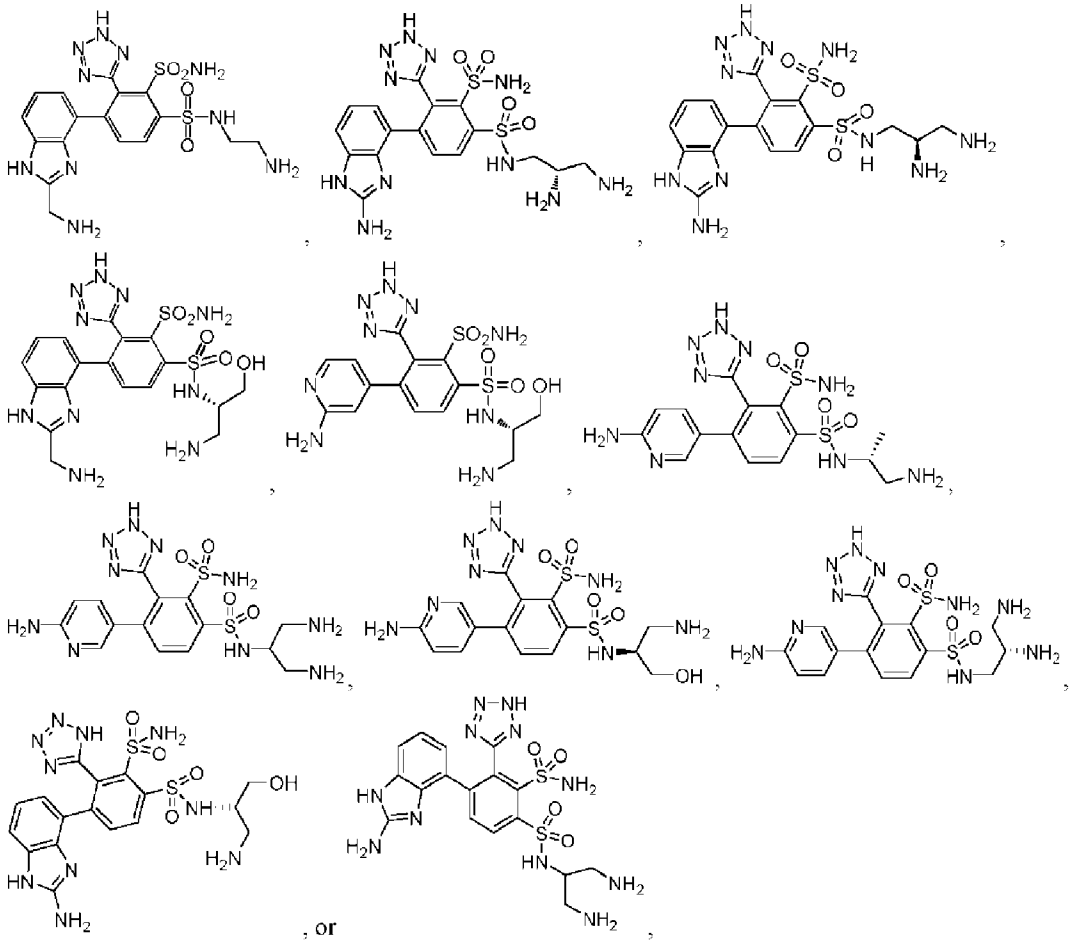
5) -NR^a-(C_1-C_3 alchil)$_n$-HetB1;

R^a şi R^b sunt H sau -CH_3; şi

x este 0, 1 sau 2.

9.Compusul din revendicarea 1 care are structura

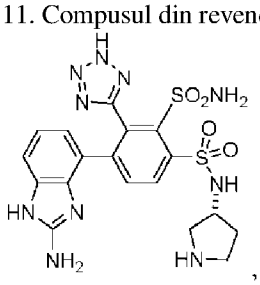




sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

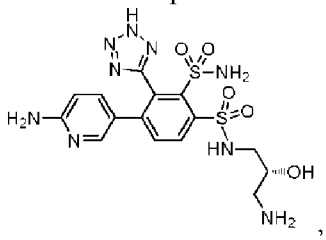
10. Amfion al compusului din revendicarea 9, în care tetrazolul poartă o sarcină negativă şi amina poartă o sarcină pozitivă.

11. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



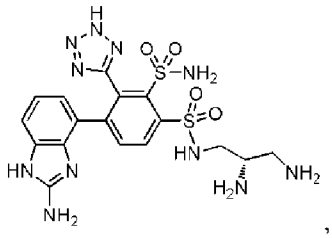
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

12. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



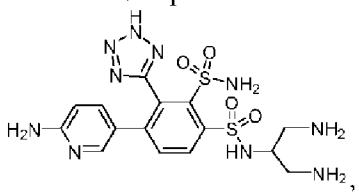
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

13. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



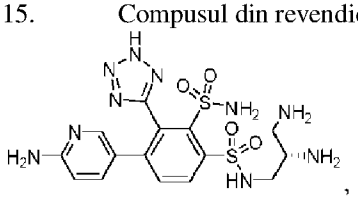
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

14. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



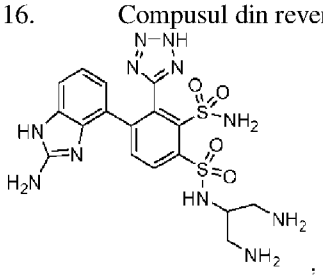
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

16. Compusul din revendicarea 1, care are structura:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

17. Compoziţie farmaceutică care cuprinde un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi un purtător acceptabil farmaceutic.

18. Compoziţie farmaceutică conform revendicării 17, care cuprinde suplimentar o cantitate eficientă dintr-un antibiotic beta-lactamic.

19. Compoziţie farmaceutică conform revendicării 17 sau 18, care cuprinde suplimentar o cantitate eficientă dintr-unul sau mai mulţi compuşi inhibitori de beta-lactamază.

20. Compoziţie farmaceutică conform revendicării 19, în care compoziţia cuprinde un compus inhibitor de beta-lactamază selectat din grupa constând din: relebactam, avibactam, vaborbactam, tazobactam, sulbactam şi acid clavulanic.

21. Compoziţie farmaceutică conform revendicării 20, în care compusul inhibitor de beta-lactamază este tazobactam şi antibioticul beta-lactamic este ceftolozan.

22. Compoziţie farmaceutică conform revendicării 20, in care compusul inhibitor de beta-lactamază este relebactam.

23. Compoziţie farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 18-20, in care antibioticul beta-lactamic este selectat din grupa constand din imipenem, ertapenem, meropenem,

doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilină, ampicilină, amoxicilină, carbenicilină, piperacilină, azlocilină, mezlocilină, cefoperazonă, cefotaxim, ceftriaxon, cefipim, ceftolozan şi ceftazidimă.

24. Compoziţie farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 18-20 şi 22-23, in care antibioticul beta-lactamic este imipenem.

25. Compoziţie farmaceutică conform revendicării 24, cuprinzând în plus cilastatin sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

26. Compusul din oricare dintre revendicările 1-16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare la tratamentul corpului uman prin terapie.

27. Compusul din oricare dintre revendicările 1 la 16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, in combinaţie cu un antibiotic beta-lactamic sau compoziţie farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 17 la 25 pentru utilizare la tratarea unei infecţii bacteriene.

28. Compusul pentru utilizare conform claim 27, in care antibioticul beta-lactamic este selectat din grupa constand din imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilină, ampicilină, amoxicilină, carbenicilină, piperacilină, azlocilină, mezlocilină, cefoperazonă, cefotaxim, ceftriaxon, cefipim, ceftolozan şi ceftazidimă.

29. Compusul pentru utilizare conform revendicării 27, în care antibioticul beta-lactamic este imipenem.

30. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 16, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic de imipenem, cilastatin, şi relebactam pentru utilizare la tratarea unei infecţii bacteriene.

31. Compusul pentru utilizare conform revendicărilor 27-30, în care infecţia bacteriană este cauzată de *Pseudomonas spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Escherichi spp., Morganella spp., Citrobacter spp., Serratia, spp. sau Acintetobacter spp.*