



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2009 00528**

(22) Data de depozit: **01.07.1999**

(30) Prioritate:
06.07.1988 US 60/091, 847

(41) Data publicării cererii:
29.01.2010 BOPI nr. 1/2010

(62) Divizată din cererea:
Nr. **a 2000 01256**

(71) Solicitant:
• **BRISTOL - MYERS SQUIBB CO.,**
P.O.BOX 4000, PRINCETON, NJ, US

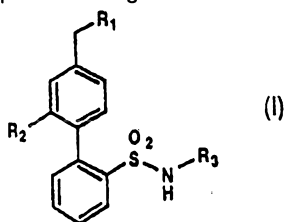
(72) Inventatori:
• **MURUGESAN NATESAN,**
42 MILLBROOK DRIVE, PRINCETON
JUNCTION, NJ, US;
• **TELLEW JOHN E.,** 28 AVALON ROAD,
HOPEWELL TOWNSHIP, NJ, US;
• **MACOR JOHN E.,** 258 OLD FARM ROAD,
FLEMINGTON, NJ, US;
• **GU ZHENGXIANG,** 92 YORK DRIVE,
PRINCETON, NJ, US

(74) Mandatar:
ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI, NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

(54) **BIFENILSULFONAMIDE CA ANTAGONIȘTI DUBLI AI
RECEPTORILOR PENTRU ANGIOTENSINĂ ȘI ENDOTELINĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși de bifenilsulfonamidă, reprezentați prin formula generală I



semnificația radicalilor fiind prezentată în descriere, și la un procedeu de obținere a acestora. Derivații conform invenției acționează ca antagoniști ai receptorilor combinați pentru angiotensină și endotelină, fiind utilizați în tratarea hipertensiunii.

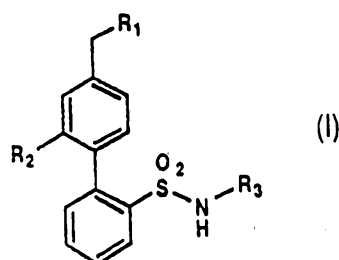
Revendicări: 43

BIFENILSULFONAMIDE CA ANTAGONIȘTI DUBLI AI RECEPTORILOR PENTRU ANGIOTENSINĂ ȘI ENDOTELINĂ

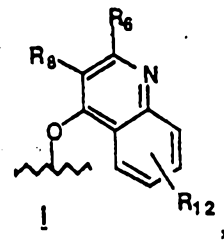
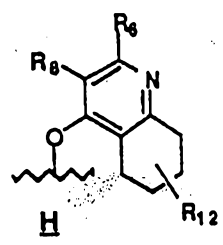
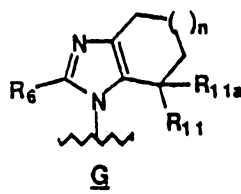
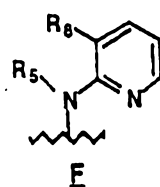
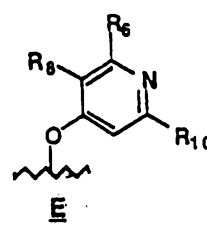
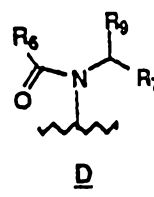
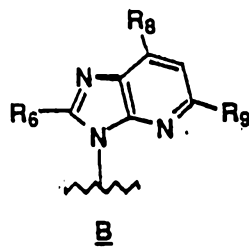
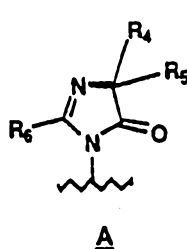
Prezenta invenție se referă la compuși de bifenilsulfonamidă care sunt antagoniști ai receptorilor combinați pentru angiotensină și endotelină, la metode care utilizează astfel de compuși în tratamentul afecțiunilor cum este hipertensiunea sau alte boli, precum și compoziții farmaceutice care conțin astfel de compuși.

Prezenta invenție se referă la compuși de bifenilsulfonamidă cu formula următoare I și sărurile acestora:

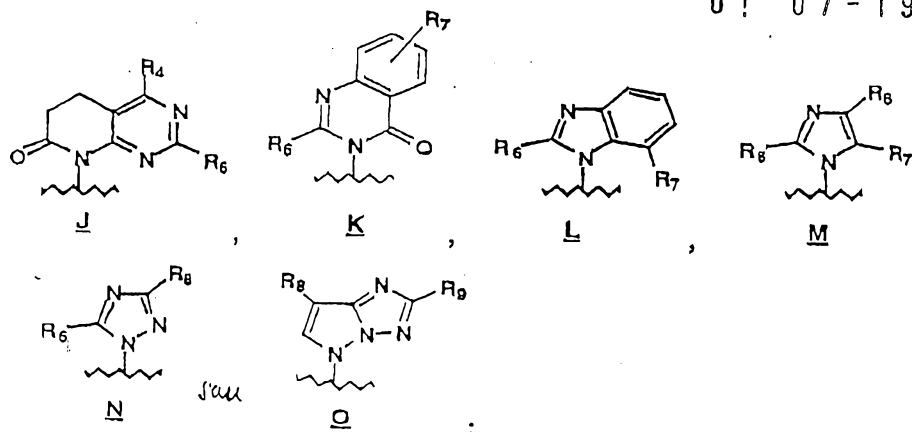
în care



R₁ este



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. 02009 00528
Data depozit 01.07.1999



R_2 este hidrogen, halogen, $-CHO$, alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alchenil, alchinil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, ariloxi, alcoxialcoxi, ciano, hidroxi, hidroxialchil, nitro, $-CH(OR_{13})(OR_{14})$, $-(CH_2)_wY$; cu condiția că atunci când R_1 este B, R_2 nu este hidrogen, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxialchil, nitro, $-(CH_2)_wNR_{19}R_{20}$ sau $NHSO_2R_{22}$;

R_3 este heteroaril;

R_4 și R_5 sunt fiecare, în mod independent, alchil, cicloalchil sau alcoxialchil sau R_4 și R_5 împreună formează un ciclu de ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahidrofuranil sau tetrahidropiranil;

R_6 este alchil, haloalchil, cicloalchil, aralchil, alcoxi sau alcoxialchil;

R_7 este $-CO_2R_{15}$, $-(C=O)NR_{16}R_{17}$, $-NR_{15}(C=O)NR_{16}R_{17}$, $-CH_2OH$, $-(C=O)R_{15}$, tetrazolil, oxadiazolil sau triazolil, în care tetrazolilul, oxadiazolilul sau triazolilul sus-numiți pot fi, eventual, substituiți cu hidrogen, alchil sau halogen;

R_8 , R_9 , R_{10} și R_{12} sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, alchil, cicloalchil, aril, heteroaril, arilalchil, alchiltioalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

R_{11} și R_{11a} sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, alcoxi sau împreună formează carbonil;

R_{13} și R_{14} sunt alchil sau împreună formează un ciclu cu cinci la șase atomi;

R_{15} , R_{16} și R_{17} sunt, în mod independent, hidrogen, alchil, cicloalchil, aralchil, heterocicloalchil, aril sau $(CH_2)_wQ$ sau R_{16} și R_{17} pot forma împreună un inel heterociclic cu patru până la șase atomi;

n este 1 sau 2;

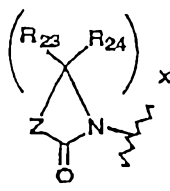
w este 0, 1 sau 2;

Y este heteroaril, $-COOH$, $-COOR_{18}$, $-CONR_{19}R_{20}$, $-NR_{19}R_{20}$, $-NR_{19}OR_{20}$, $-NR_{21}(C=O)R_{22}$,

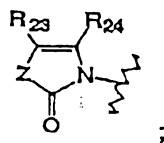
$-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$, $-N(R_{19})-(alk)-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, $-SO_2R_{22}$, Q,

R sau S;

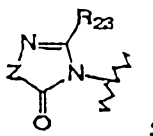
Q este



R este



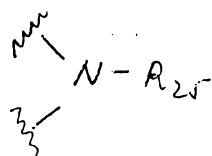
S este



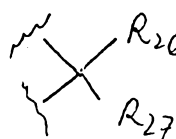
R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} și R_{22} sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, alchil, haloalchil, alcoxialchil, cicloalchil, alchenil, alchinil, aril, aralchil, heteroaril sau R_{19} și R_{20} pot forma împreună un inel heterociclic cu patru la șase atomi;

R_{23} și R_{24} sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte atomi;

Z este oxigen,



sau



x este 2, 3 sau 4,

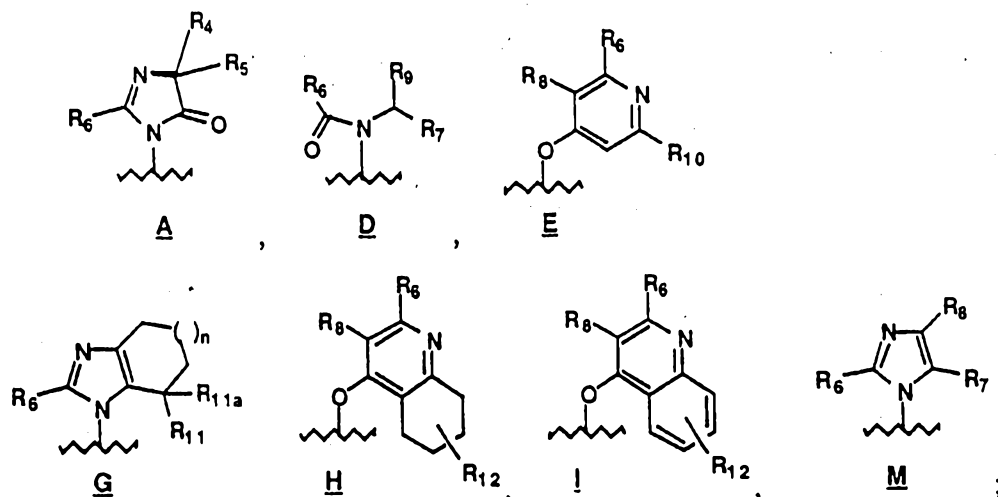
R_{25} , R_{26} și R_{27} sunt fiecare, în mod independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau R_{26} și R_{27} pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte atomi; în care ciclurile sus-numite; aril singur sau ca parte a unei alte grupări; sau heteroaril singur sau ca parte a unei alte grupări pot fiecare fi, eventual, substituite cu unul sau mai mulți atomi de hidrogen, halogen, grupări ciano, alchil, alcoxi, nitro sau trifluorometil.

Compușii cu formula I și sărurile acestora pot fi utilizați ca antagoniști ai receptorului pentru endotelină și angiotensină combinate.

Compuși preferați

Compușii cu formula I și sărurile acestora în care unul sau mai mulți și în special toți, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{11a} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , n, w, Y, Q, Z și x sunt aleși dintre următoarele definiții, sunt compușii preferați ai prezentei invenții:

R₁ este



R₂ este alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, alcoxialcoxi, hidroxiialchil sau $-(CH_2)_wY$;

R₃ este izoxazolil, piridizinil, pirazinil sau pirimidinil, fiecare , eventual, substituit cu unul până la trei din următorii substituenți :

hidrogen, halogen, ciano, alchil, alcoxi, trifluorometil sau nitro;

R₄ și R₅ sunt, fiecare, independent, alchil, cicloalchil sau R₄ și R₅ împreună formează un inel ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

R₆ este alchil, haloalchil, cicloalchil sau alcoxi;

R₇ este $-CO_2R_{15}$, $-(C=O)NR_{16}R_{17}$ sau $-CH_2OH$;

R₈ , R₉ , R₁₀ și R₁₂ sunt, fiecare, independent, hidrogen, halogen, alchil, cicloalchil , alcoxi sau alcoxialchil;

R₁₁ și R_{11a} sunt, fiecare, independent, hidrogen, alcoxi, sau împreună formează carbonil;

R₁₅ , R₁₆ și R₁₇ sunt, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau R₁₆ și R₁₇ pot forma împreună un inel heterociclic cu patru până la șase atomi;

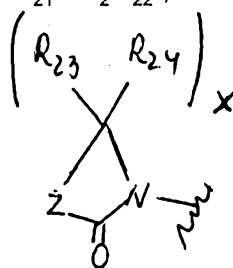
n este 1 sau 2 ;

w este 0, 1 sau 2;

Y este $-COOR_{18}$, $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$,

$-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, $-SO_2R_{22}$ sau Q;

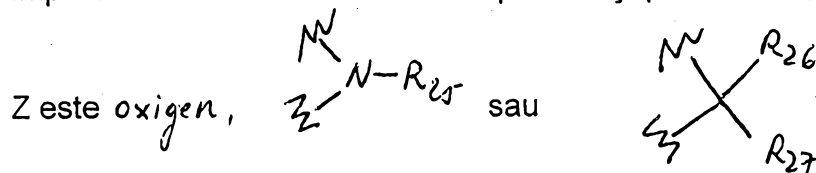
Q este



R₁₈ , R₁₉ , R₂₀ , R₂₁ și R₂₂ sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil, cicloalchil sau R₁₉ și

R_{20} pot forma împreună un inel heterociclic cu patru până la șapte membri;

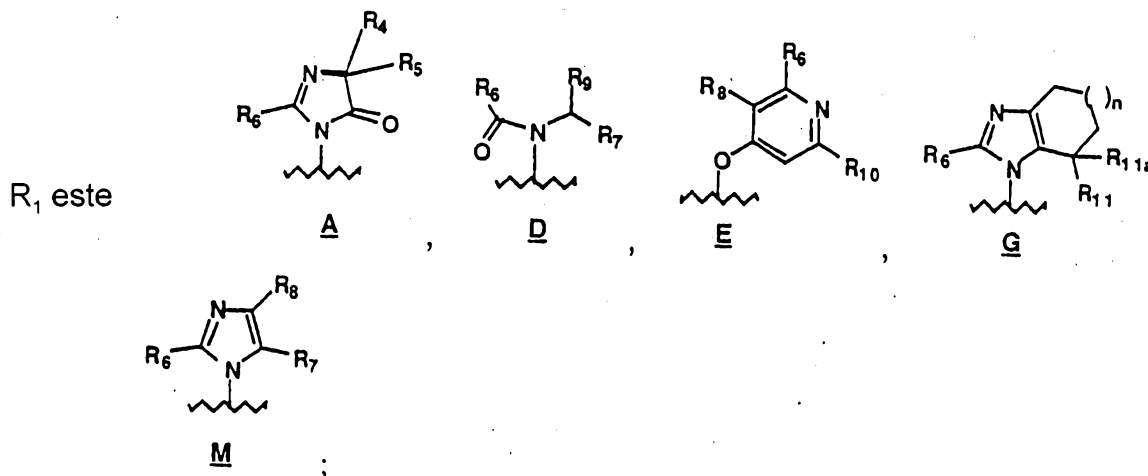
R_{23} și R_{24} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte membri;



x este 2, 3 sau 4;

R_{25} , R_{26} și R_{27} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau R_{26} și R_{27} pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte membri.

Compușii cu formula I și sărurile acestora în care unul sau mai mulți și în special toți, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{11a} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , n, w, Y, Q, Z și x sunt aleși dintre următoarele definiții, sunt compușii mult mai preferați ai prezentei invenții:



R_2 este alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, hidroxialchil sau $-(CH_2)_wY$;

R_3 este izoxazolil, eventual, substituit cu unul sau doi din următorii substituenți :

hidrogen, halogen, ciano, alchil, alcoxi, trifluorometil sau nitro;

R_4 și R_5 sunt, fiecare, independent, alchil, cicloalchil sau R_4 și R_5 împreună formează un inel ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

R_6 este alchil, haloalchil, cicloalchil sau alcoxi;

R_7 este $-CO_2R_{15}$, $-(C=O)NR_{16}R_{17}$;

R_8 , R_9 , R_{10} și R_{12} sunt, fiecare, independent, hidrogen, halogen, alchil, cicloalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

R_{11} și R_{11a} împreună formează carbonil;

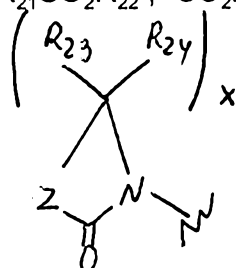
R_{15} , R_{16} și R_{17} sunt, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau R_{16} și R_{17} pot forma împreună un inel heterociclic cu patru până la șase atomi;

n este 2;

w este 0, 1 sau 2;

Y este $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$,

$-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, $-SO_2R_{22}$ sau $\underline{Q}$;



$\underline{Q}$ este

R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} și R_{22} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil, cicloalchil sau R_{19} și R_{20} pot forma împreună un inel heterociclic cu patru până la șapte membri;

R_{23} și R_{24} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte membri;

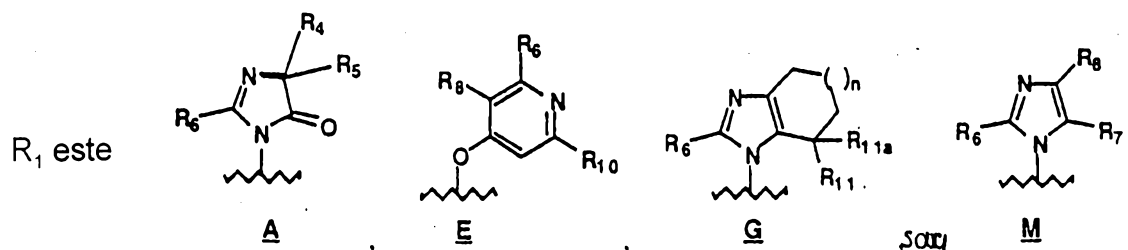
Z este oxigen,



x este 2, 3 sau 4;

R_{25} , R_{26} și R_{27} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau R_{26} și R_{27} pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte membri.

Compușii cu formula I și sărurile acestora în care unul sau mai mulți și în special toți, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{11a} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , n , w , Y , $\underline{Q}$, Z și x sunt aleși dintre următoarele definiții, sunt compușii cei mai preferați ai prezentei invenții:



R_2 este alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, alcoxialcoxi, hidroxialchil sau $-(CH_2)_wY$;

R_3 este izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il, independent, substituit cu doi dintre următorii substituenți :alchil sau halogen;

R_4 și R_5 sunt, fiecare, independent, alchil, cicloalchil sau R_4 și R_5 împreună formează un inel ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

R_6 este alchil, haloalchil, cicloalchil sau alcoxi;

R_7 este $-CO_2R_{15}$ sau $-(C=O)NR_{16}R_{17}$;

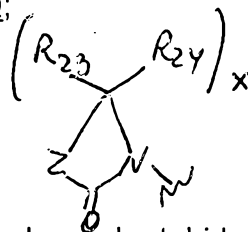
R_8 și R_{10} sunt, independent, hidrogen, alchil, cicloalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

n este 2;

w este 0, 1 sau 2;

Y este $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$,

$-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, sau Q ;

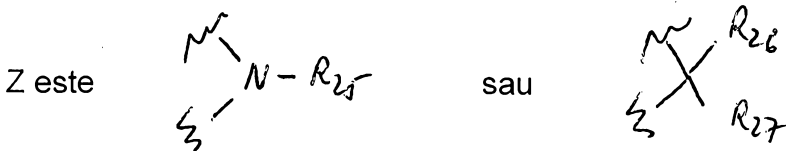


Q este

R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} și R_{22} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil, cicloalchil sau R_{19} și

R_{20} pot forma împreună un inel heterociclic cu patru până la șapte membri;

R_{23} și R_{24} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte membri;



x este 2;

R_{25} , R_{26} și R_{27} sunt fiecare, independent, hidrogen, alchil sau cicloalchil sau R_{26} și R_{27} pot forma împreună un inel cicloalchil cu trei până la șapte membri.

Se dau următoarele definiții ale termenilor utilizați în această descriere.

Definiția inițială prevăzută pentru o grupare sau termen se aplică aici la acea grupare sau termen din întreaga descriere prezentă, individual sau ca parte a unei alte grupe, numai dacă nu se indică altfel.

Termenii "alk" sau "alchil" se referă la grupări de hidrocarburi cu catenă lineară sau ramificară, având 1 până la 12 atomi de carbon, preferabil 1 până la 8 atomi de carbon.

Grupări alchil inferioare, adică, grupări alchil cu 1 până la 4 atomi de carbon sunt cele mai preferate.

Termenul "alcoxi" se referă la o grupare alchil legată printr-un atom de oxigen (-O).

Termenii "ar" sau "aril" se referă la fenil, naftil și bifenil. Fenilul este o grupare aril preferată. Grupările aril pot fi eventual substituite cu unul sau mai mulți (cum ar fi unul până la trei) din următorii substituenți : hidrogen, halogen, ciano, alchil, alcoxi, nitro sau trifluorometil.

Termenul "cicloalchil" se referă la grupări de hidrocarburi ciclice, complet saturate, având 3 până la 8 atomi de carbon în ciclu.

Termenii "halogen" și "halo" se referă la fluor, clor, brom și iod. Haloalchil se referă la o catenă alchilică substituită cu de la unul la trei halogeni.

Termenul "heteroaril" se referă la furil, tienil, pirolil, piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazinil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, imidazolil, triazolil și tetrazolil, fiecare dintre aceștia putând fi eventual substituit corespunzător cu unul sau mai mulți (ca de pildă unul până la trei) dintre următorii : hidrogen, halogen, ciano, alchil, alcoxi, nitro sau trifluorometil.

Termenii "heterociclic" sau "heterociclo" se referă la grupări ciclice nearomatice, eventual substituite, de exemplu, sisteme ciclice: monociclice cu 4 la 7 atomi, biciclice cu 7 la 11 atomi sau triciclice cu 10 la 15 atomi, care au cel puțin un heteroatom într-un ciclu ce conține cel puțin un atom de carbon. Fiecare inel al grupării heterociclice conținând un heteroatom poate avea 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi aleși dintre atomi de azot, atomi de oxigen și/sau atomi de sulf, în care heteroatomii azot și sulf pot, eventual, fi oxidați și heteroatomii de azot pot fi eventual cuaternizați. Gruparea heterociclică poate fi atașată la oricare heteroatom sau atom de carbon al ciclului sau sistemului ciclic.

Exemple de grupări heterociclice monociclice includ azetidinil, pirolidinil, oxetanil, imidazolinil, oxazolidinil, izoxazolinil, tiazolidinil, izotiazolidinil, tetrahidrofuranil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirolidinil, 2-oxoazepinil, azepinil, 4-piperidonil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoxid, tiamorfolinil sulfonă, 1,3-dioxolan și tetrahidro-1,1-dioxotienil și alții asemenea.

Termenul "ciclu" sau "inel" înseamnă homociclic (adică, așa cum se utilizează aici, toți atomii ciclului sunt atomi de carbon) sau "heterociclic" (adică, așa cum se utilizează aici, atomii ciclului includ atomi de carbon și unul până la patru heteroatomi aleși dintre N,

O și /sau S, de asemenea cu referire la heterociclu), în care așa cum se utilizează aici, fiecare dintre aceștia (homociclic sau heterociclic) poate fi saturat sau nesaturat parțial sau complet (de exemplu heteroaril) și fiecare dintre aceștia (homociclic sau heterociclic) poate eventual fi substituit cu unul sau mai mulți atomi sau grupări (de pildă unul până la trei) hidrogen, halogen, ciano, alchil, alcoxi, nitro sau trifluorometil.

În cadrul descrierii, grupări și substituenții acestora pot fi alese pentru a furniza compuși și radicali stabili.

Compușii cu formula I formează săruri care intră, de asemenea, în scopul acestei invenții. Referirea la un compus cu formula I aici se înțelege că include referirea și la sărurile acestora, dacă nu există o altă indicație. Termenul "sare (săruri)", așa cum se utilizează aici, desemnează săruri acide și/sau bazice formate cu acizi anorganici și/sau anorganici și baze. În plus, când un compus cu formula I conține ambii un radical bazic și acid, pot fi formați ioni amfoteri ("săruri interne") și sunt incluși în termenul "sare (săruri)", așa cum se utilizează aici. Sunt preferate sărurile farmaceutic acceptabile (adică netoxice, fiziologic acceptabile), deși alte săruri sunt, de asemenea, utilizabile, de exemplu, în etapele de izolare sau purificare care pot fi folosite în timpul preparării. Săruri ale compușilor cu formula I pot fi formate, de exemplu, prin reacționarea unui compus I cu o cantitate de acid sau bază, cum este o cantitate echivalentă, într-un mediu cum ar fi unul în care sarea precipită sau într-un mediu apos urmată de liofilizare.

Compușii cu formula I care conțin un radical bazic pot forma săruri cu o varietate de acizi organici sau anorganici. Exemple de săruri de adiție acide includ acetati (cum ar fi cei formați cu acid acetic sau acid trihaloacetic, de exemplu, acid trifluoroacetic), adipați, alginați, ascorbați, aspartați, benzoați, benzensulfonați, bisulfati, borați, butirați, citrați, camforați, camforsulfonați, ciclopentanpropionați, digluconați, dodecilsulfati, etansulfonați, fumarati, glucoheptanoați, glicerofosfați, hemisulfati, heptanoați, hexanoați, clorhidrați (formați cu acidul clorhidric), bromhidrați (formați cu acid bromhidric), iodhidrați, 2-hidroxi-etansulfonați, lactați, maleați (formați cu acidul maleic), metansulfonați (formați cu acid metansulfonic), 2-naftalensulfonați, nicotinați, nitrati, oxalați, pectinați, persulfati, 3-fenilpropionați, fosfați, picrați, pivalați, propionați, salicilați, succinați, sulfati (cum sunt cei formați cu acidul sulfuric), sulfonați (cum sunt cei menționați aici), tartrați, tiocianați, toluensulfonați cum sunt tosilați, undecanoați și alții asemenea.

Compușii cu formula I care conțin un radical acid pot forma săruri cu o varietate de

baze organice sau anorganice. Exemple de săruri bazice includ săruri de amoniu, săruri de metale alcaline cum sunt săruri de sodiu, litiu și potasiu, săruri de metale alcalino-pământoase cum sunt săruri de calciu și de magneziu, săruri cu baze organice (de exemplu, amine organice) cum sunt benzatine, diciclohexilamine, hidrabamine (formate cu N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucamine, N-metil-D-glucamide, t-butilamine și săruri cu aminoacizi cum sunt arginina, lizina și altele asemenea. Grupările conținând azot bazic pot fi cuaternizate cu agenți cum ar fi halogenuri de alchil inferior (de exemplu, cloruri, bromuri și ioduri de metil, etil, propil și butil), dialchilsulfați (de exemplu, sulfați de dimetil, dietil, dibutil și diamil), halogenuri cu catenă lungă (de exemplu, cloruri, bromuri și ioduri de decil, lauril, miristil și stearyl), halogenuri de aralchil (de exemplu, bromuri de benzil și de fenetil) și altele.

Promedicamentele și solvații compușilor conform invenției sunt, de asemenea, conținute în prezenta invenție. Termenul de "promedicament" așa cum se utilizează aici, denumeste un compus care, prin administrare la un pacient, induce conversia chimică prin procese metabolice sau chimice pentru a se obține un compus cu formula I sau o sare și/sau un solvat al acestora. Dintre solvații compușilor cu formula I sunt preferabili hidrații. Oricare tautomer care poate exista face parte din prezenta invenție.

Toți stereoizomerii compușilor prezentei invenții, cum sunt cei care pot exista datorită atomilor de carbon asimetrici ai substituenților R, incluzând forme enantiomerice (care pot exista chiar în absența atomilor de carbon asimetrici) și formele diastereomerice, sunt incluși în scopul acestei invenții. Stereoizomerii individuali ai compușilor prezentei invenții, pot fi, de exemplu, efectiv liberi de alți izomeri sau pot fi amestecați, de exemplu, ca racemați sau cu alții sau cu alți izomeri selectați. Centrele chirale ale prezentei invenții pot avea configurație S sau R așa cum sunt definite prin Recomandările IUPAC 1974.

Prezenta invenție poate fi aplicată la stadiul tehnicii în domeniul antagoniștilor angiotensinei pentru a se obține compuși adiționali, noi, care să prezinte activitate antagonistă față de receptorii pentru endotelină și angiotensină. În special, un număr mare de grupări (cunoscute a fi utilizate în domeniul antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină) poate fi substituit în poziția R₁ din formula I fără a se îndepărta de scopul prezentei invenții. În tabelul de mai jos se prezintă grupări R₁ adiționale, adecvate.

Brevet nr.	Semnificația lui R ₁
JP 09291078	Imidazoli substituiți
JP 09301956	Imidazoli substituiți
JP 09323991	carboxi metiliden ciclohepta imidazoli
WP 97/40040	Pirimidin-4-one
US 5674879	tetrahidro-imidazopiridine
WO 97/30036	derivați de N-acilaminoacid
Jp 09110691	Imidazotetrahidropiridine
JP 08209640	Benzimidazoli
JP 08165292	derivați de purină
JP 08143552	Cicloheptaimidazoli
JP 08113572	Imidazopiridine
WO 96/10559	Derivați de uree
EP 708103	Imidazolone
WO 96/08476	Pirimidinone
JP 08041053	Pirimidine
JP 08034780	Ciclohept:imidazoli
WO 96/05195	nafto-lactame fuzionate
WO 96/04273	Pirazoli
EP 696583	Benzimidazoli
JP 07316055	Pirimidine
WO 95/34564	Piridilimidazoli
JP 07309871	Hidrazotriazoli
WO 95/32198	Piridilimidazoli
AU 95/16257	Imidazopiridine
WO 95/24902	Imidazoli
DE 4407488	Piridone
WO 95/22543	Imidazoli
WO 95/21838	Piridilimidazoli
JP 07157485	pirimidinone condensate

US 5411980	N-aril substituit-1,2,4-triazolinone
WO 95/16677	pirimidină/pirimidinone
WO 95/16675	derivați de benzazepin-3-il-uree
WO 95/16692	derivați de benzazepin-3-il-uree
US 5426105	Dihidroimidazopiridine
US 5424450	Imidazolinone
DE 4341453	4-oxoimidazo-piridine
JP 07112975	Aminoazoli
DE 4339868	4-oxoimidazo-piridazine
WO 95/12598	macrocicli de benzazepinil uree
EP 648763	Imidazoli
WO 95/09632	derivați de benzazepin-3-il-uree
EP 647627	piridinone
JP 07048357	aminoacizi
WO 95/03290	lactame benzocondensate
DE 4342724	2-oxo-1,2-dihidropiridine
WO 93/17023	pirazolopirimidine
US 5385894	6-aminochinazoline
JP 07002776	N-arilmetilpiridine
JP 06340668	pirazolotriazoli
US 5380719	chinoxaline și N-oxizii acestora
GB 2280438	carboximetiliden cicloheptimidazoli
WO 95/00517	imidazoli
US 5378704	benzo și pirido-1,2,4-tiadiazine
JP 06287182	alchilglicine
EP 623610	piridină și piridone
US 5358947	pirazolotriazinone
WO 94/22838	pirazoli
EP 621276	derivați de 2,3,6-substituiți chinazolinonă
WO 94(21629	1-fenilimidazol-2-one

JP 06211814	derivați de tiouree
EP 618207	5,8-dihidro-6H-piridopirimidin-7-one
DE 4305279	triazolopirimidine
WO 94/17069	pirazoli
WO 94/17067	pirimidone
US 5338736	derivați de 2,3,6-substituiți chinazolinonă
JP 06184086	derivați de tiouree
DE 4300912	1-benzil-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-one sau analogii acestora
US 5330987	piridopirimidinone
EP 607077	4-pirimidinone
WO 94/136675	pirazolotriazoli
US 5326776	inele heterociclice cu 5 atomi cuprinzând 1-4N sau 2 N și 1 O și cuprinzând 0-2 legături duble
EP 602521	imidazopiridine
WO 94/11379	piridooxazinone
WO 94/11012	analogi de dipeptidă
EP 591891	benzimidazoli
US 5315013	pirazoli
JP 06100541	pirazolinone
WO 94/04516	heterocicli cu 5 atomi conținând 1-4 heteroatomi
JP 06087833	vinilimidazoli
EP 594022	2-piridone
EP 594019	2-piridone
JP 06073008	alcoxipiridine
JP 06072985	derivați de uree și de tiouree
DE 4233590	benzimidazoli
JP 06065236	dihidrobenzimidazolone
JP 06056826	chinoxaline
EP 589665	4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxamide
JP06041122	chinoxaline

DE 4230464	imidazolilbenzimidazoli
US 5296480	2-alchil-5,6,7,8-tetrahidropirido(4,3-d)-pirimidin-4-one
US 5294617	chinazolinone
US 5294611	chinazolinone
US 5292734	chinazolinone
JP 06032782	pirazoli
US 5290780	chinazolinone
JP 06025250	tieno[3,4-d]imidazoli
JP 06025229	imidazoli
WO 94/03453	pirazolil[4,3-c]piridine
WO 94/03449	imidazoli
WO 94/03435	acizi imidazol-5-carboxilic
US 5288720	chinazolinone
JP 06016661	imidazoli
US 5284853	chinazolinone
US 5284852	chinazolinone
JP 06009638	pirazolopirimidine
WO 94/02467	imidazoli
US 5281604	chinazolinone
US 5281603	chinazolinone
US 5281602	piridopirimidine
DE 4224133	benzimidazoli
Us 5276048	imidazoli
GB 2268743	piridine/pirazine/pirimidine
JP 05310696	piridine
EP 574846	imidazopiridine
DE 4237656	benzimidazoli
FR 2690442	pirazolopirimidine
GB 2267089	cicloheptimidazoli
EP 573218	imidazoli

WO 93/23391	indoli, 7-aza indoli
US 5260325	amide sau tioamide N-substituite
DE 4212748	benzimidazoli
EP 566020	benzimidazoli
DE 4212250	benzimidazoli
US 5250548	aminopiridine
GB 2265900	pirazoli
EP 562936	imidazoline
WO 93/18035	aza-ftalimide
WO 93/17682	heterocicli biciclice
WO 93/17681	heterocicli cu 5 atomi
EP 561252	2-oxochinoline
JP 05201994	piridazinone
GB 2264709	imidazopiridine
JP 05194418	2-aminopirimidine
WO 93/16049	4-oxo-dihidropiridine
JP 05178836	piridine
EP 556080	pirazoli[1,5-a]piridine sau imidazo[1,5-a]piridine
US 5231094	triazolopirimidine
EP 554107	1,2,4-triazol
EP 554098	imidazo[4,5-b]piridine
WO 93/14086	1-izochinolone
EP 552765	benzimidazoli
JP 05155884	benzopirazine sau piridopirazine
WO 93/13077	hidantoine conectate la imidazoli
US 5225408	oxadiazinonă
JP 05140152	chinazolindionă
EP 550313	pirazonă și äirimidinone
US 5219856	imidazoli
EP 547514	imidazopiridine

US 5218125	imidazoli
GB 2262096	4-aminopirimidine
US 5214153	imidazoli
US 5212195	indoli, azaindoli
EP 543263	benzimidazoli
DE 4221583	piridone
US 5208234	acizi imidazolfosfonici
WO 93/08193	imidazo-tetrahidropiridazine
WO 93/08171	pirimidocicloalcani
WO 93/08169	aminopirimidine
EP 539086	pirimidinolactame
EP 537937	pirazinopirimidinone
DE 4132632	acizi imidazolilpropenoici
EP 535465	acizi imidazolilpropenoici
EP 535463	acizi imidazolilpropenoici
EP 535420	imidazoli
EP 534706	chinazolinonă sau piridopirimidinone
WO 93/05044	pirazolotriazine
WO 93/05025	pirazoli
WO 93/04059	imidazoli
WO 93/04045	imidazolinone
JP 05032661	imidazolinone
EP 532410	imidazolinone și analogi cu ciclu mai mare
EP 531876	imidazoindolizine
EP 531874	acizi 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-4-carboxilici
EP 530702	1,2-dihidro-2-oxopiridine
WO 93/03040	tienopirimidin-4-one
WO 93/03033	imidazo[4,5-d]piridazine
WO 93/03018	pirimidine
US 5187168	derivați de chinazolină

JP 05017480	tienoimidazoli
US 5185340	oxipirimidine
US 5182288	lactame
FR 2677016	derivați de acilaminoacid
WO 93/00341	imidazoli
WO 92/22533	4-aminochinoline
US 5124335	piroli condensați
EP 490820	derivați acilamino
EP 490587	pirazolo-pirimidină și imidazopiridazine
EP 495626	oxipiridine, oxichinoline și imidazoli
EP 497150	3-chinazolin-4-one
EP 497121	imidazoli
EP 498721	1,4-dihidrochinolin-4-one
US 5132216	imidazopiridine
EP 499416	oxipiridine
EP 499415	aminopiridine
EP 499414	oxipiridine condensate
EP 500409	4-pirimidone
EP 500297	2-piridone și 2-pirimidone
EP 502725	pirimidone condensate
EP 502575	1-(2H)-izochinolinone
EP 502314	benzimidazoli
EP 505098	imidazoli
EP 503785	imidazoli
JP 04230683	7-aza și 4-azabenzimidazoli (adică imidazopiridine)
EP 507594	chinoline
JP 04235988	imidazopiridazindione
EP 505893	imidazopiridine
FR 2672891	pirazolone
US 5145699	piridopirimidine

EP 515265	derivați de pirimidină
EP 511791	pirolopiridine
JP 04257564	benzimidazoli, imidazopiridine, imidazopirazine
WO 92/16524	lactame benzo-condensate
EP 516392	naftiridone și pirido[c,b]pirolidone
WO 92/19211	imidazobenzochinone
JP 04295478	imidazo[4,5-b]piridine
EP 5212768	triazolopirimidine
WO 92/21666	derivați de tiazol
EP 518033	imidazo[4,5-c]piridin-4-carboxilați și alți heterocicli
US 5087702	3H-imidazo-[4,5-b]piridine
US 5087634	imidazol-2-one N-substituite
WO 92(00977	imidazoli
EP 475206	diferiți heterocicli cu 6 atomi
WO 92/02508	oxichinoline
WO 92/04343	tetrahidrobenzazoli
WO 92/04335	1H-1,2,4-triazoli
EP 475898	Compuși azaciclici incluzând imidazolinone
EP 481448	dihidropirimidine
QO 92/05161	1,2,4-triazoli 1,3,5-trisubstituiți
WO 92/07852	derivați xantinici
JP 04120072	derivați de pirimidină
EP 487252	chinoline și derivați de 1,5-naftiridină
EP 483683	tienoimidazoli
EP 470543	imidazoli condensati
EP 468470	imidazoli condensati
EP 467207	purine
WO 91/19715	imidazo[4,5-d]piridazine
WO 91/19697	piridine
EP 465368	imidazoli

EP 465323	pirimidine
WO 91/18888	triazolone
EP 461039	benzimidazoli
US 5066586	piridoimidazoli
EP 459136	benzimidazoli
WO 91/17148	triazoli
EP 456510	piridoimidazoli
EP 456442	chinoline
WO 91/15479	imidazoli, oxazoli, tiazoli
WO 91/15209	pirimidine
EP 453210	piridine
WO 91/14679	imidazolinone sau pirimidinone
US 5053329	imidazopiridine
US 5049565	imidazopiridine conjugate
EP 449699	pirazoli
EP 446062	pirazoli
EP 445811	piridin-4-one și pirimidin-4-one
EP 443983	amide, sulfonamide, carbamați
EP 443568	tienopiridin-4-one, tienopirimidin-2,4-dione
EP 442473	pirimidin-2,4-dione
EP 435827	pirimidinone
EP 434038	imidazoli condensati
EP 432737	cicloheptimidazolone
WO 91/07404	azachinoline
EP 430300	xantine
EP 426021	imidazoli condensati
EP 425921	benzimidazoli
EP 424317	pirimidine
EP 420237	imidazoli condensati
EP 419048	pirimidinone

EP 415886	imidazoli condensati
EP 412848	oxichinoline
EP 412594	triazolinone
EP 411766	chinazolinone
EP 411507	pirazol-3-carboxilați
WO 91(00281	imidazoli
WO 91/00277	imidazoli
EP 409332	triazoli
EP 407342	pirimidinone
EP 407102	imidazoli condensati
EP 401030	imidazoli condensati
EP 400974	imidazoli condensati
EP 400835	benzimidazoli
EP 399732	benzimidazoli
EP 399731	imidazoli condensati
EP 392317	benzimidazoli
EP 890719	imidazoli
EP 323841	piroli, pirazoli și triazoli
EP 291969	bifeniltetrazoli
EP 253310	imidazoli
WO 95/28419	indazoli
EP 638572	imidazoli condensati
DE 4320432	aminopiridil, imidazoli, imidazoli condensati
JP 06279437	imidazoli
EP 624583	piridone
EP 623611	piridine sau 2-piridone
US 5348955	diacil piperazine
WO 94/07486	lactame benzo condensate
JP 06128256	imidazopiridine
US 5298517	imidazoli

US 5286729	chinazolinone
DE 4203872	imidazo[1,2-a]piridine
GB 2263637	imidazoli condensati
US 5177097	imidazolone
EP 519831	imidazoli și pirimidine
US 5153347	fosfonați sau fosfinați
DE 4034728	tienoimidazoli
DE 4032522	tienoimidazoli
EP 461040	imidazoli condensati
DE 4006693	benzimidazoli
US 4916129	imidazoli
US 4880804	benzimidazoli
WO 97/15556	3-spiroindolin-2-one
US 5266583	imidazoli
EP 573218	imidazoli
US 5264447	imidazoli
EP 569794	benzopiridone sau piridopiridone
US 5091390	imidazoli condensati
US 5256658	morfoline, piperidine, piperazine, tiomorfoline
EP 546358	benzimidazoli

Metode de preparare

Compușii prezentei invenții pot fi preparați prin metode cum sunt cele ilustrate în următoarele scheme I la XIII.

Solvenții, temperaturile, presiunile și alte condiții de reacție pot fi alese dintre cele cunoscute specialiștilor în domeniu. Materialele inițiale sunt disponibile comercial sau ușor de preparat prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu.

Se dau în continuare definițiile simbolurilor utilizate în Schemele I la XIII:

- AA hidrogen, halogen (cloro, bromo, iodo) sau $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$;
BB grupare de protecție a azotului corespunzătoare, exemplificată prin grupări

metoximetil- [MOM], benziloximetil- [BOM], 2-(trimetilsilil)etoximetil- [SEM], metoxietoximetil- [MEM] sau *t*-butil;

DD grupare scindabilă S_N2 sau S_N1 exemplificată prin halogen (Cl, Br, I) și sulfonați (-OSO₂-aril (de exemplu, -OSO₂Ph sau -OSO₂PHCH₃) sau -OSO₂alchil (de exemplu, -OSO₂CH₃ sau -OSO₂CF₃));

EE halogen (cloro, bromo, iodo) sau -OSO₂CF₃;

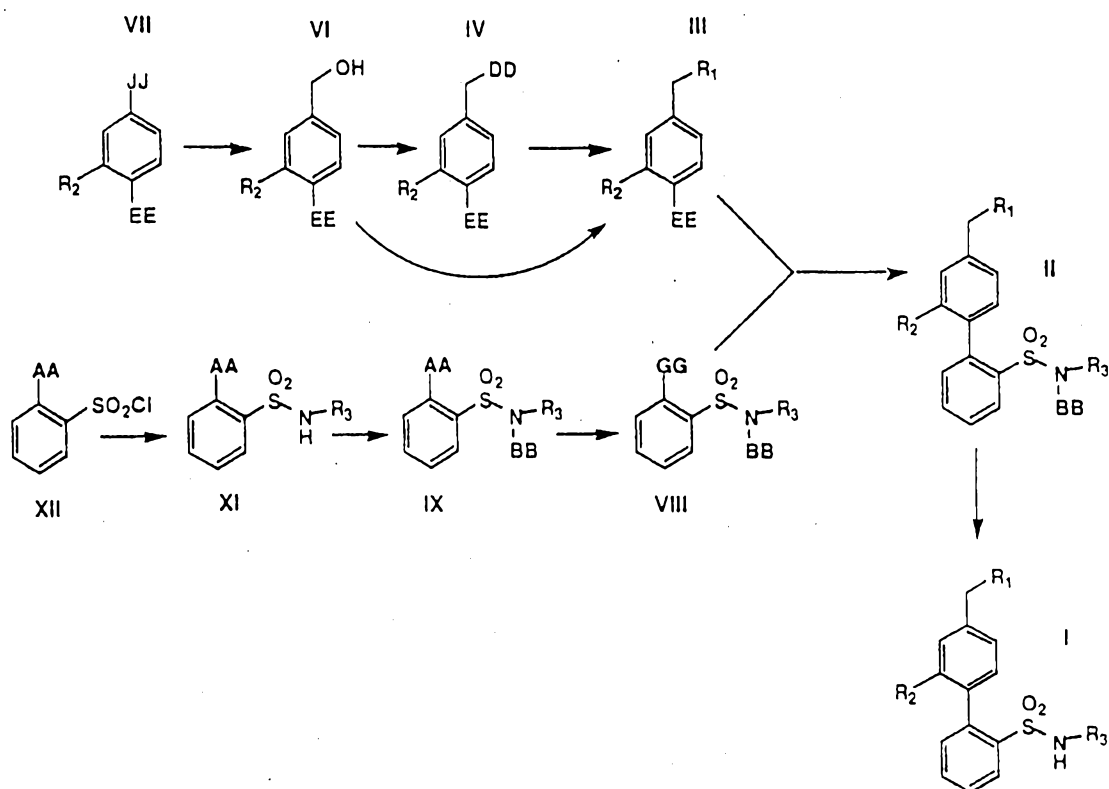
GG ester borat sau acid boric sau trialchilstaniu;

HH atom de metal ca staniu, zinc, magneziu sau litu ca parte a unui compus organometalic utilizat ca intermediar pentru reacțiile de cuplare aril-aril mediate de metal de tranziție;

JJ -CN, -CHO sau -CO₂R₂₀ în care R₂₀ este hidrogen sau alchil C₁ la C₃.

Exemple de condiții pentru formarea și îndepărtarea grupărilor de protecție a azotului, corespunzătoare pot fi găsite în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pag. 309-405. Un specialist în domeniu poate, de asemenea, recunoaște că heteroaril sulfonamid-NH în compușii prezentei invenții vor avea, de asemenea, caracter de acid carboxilic și corespunzător, metodele folosite pentru a proteja acizii carboxilici pot fi aplicabile pentru a proteja azotul NH al sulfonamidelor conform invenției, incluzând intermediari pentru compușii cu formula I. Exemple de condiții pentru formarea și îndepărtarea grupărilor de protecție potrivite pentru acidul carboxilic pot fi găsite în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pag. 175-276.

SCHEMA I



Compușii cu formula I pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula II în care BB este o grupare de protecție a azotului, corespunzătoare. Exemple de condiții pentru deprotejare și grupări de protecție pentru azot pot fi găsite în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pag. 309-405. Grupări de protecție a azotului preferate sunt grupările metoximetil (MOM), metoxietoximetil (MEM) și 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM).

Compușii cu formula II pot fi preparați printr-o cuplare catalizată cu paladiu a unui compus cu formula III cu un compus cu formula VIII, în prezența unei baze adecvate, într-un solvent inert. Exemple de catalizatori de paladiu includ tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0), clorură de paladiu (II) sau acetat de paladiu (II). Catalizatorul preferat de paladiu este tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0). Exemple de baze includ amine terțiare, cum ar fi, dar nu se limitează la, trietilamină sau soluție apoasă de carbonat de potasiu, sodiu sau cesiu. Baza preferată este soluția apoasă de carbonat de sodiu. Exemple de solvenți includ tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, acetonitril, toluen, benzen sau alcooli cu catenă ramificată sau amestecuri ale acestora. Solventul preferat este un amestec de toluen și etanol. Exemple de temperaturi de reacție sunt între circa 25°C până la 125°C , preferabil între circa 65°C

și 110°C.

Compușii cu formula III pot fi preparați dintr-un compus cu formula IV prin deplasarea grupării scindabile (DD) cu o bază conjugată a unui compus R_1-H , în care R_1 este definit anterior, utilizând o bază, într-un solvent inert. Exemple de baze includ carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, hidrură de sodiu, hidrură de potasiu sau alchil-litiu. Baza preferată este hidrura de sodiu.

Exemple de solvenți inerti includ eteri (terahidrofuran, 1,4-dioxan, dietileter) sau N,N-dimetilformamida. Solventul preferat este N,N-dimetilformamida. Exemple de temperaturi de reacție sunt între circa 0°C până la 154°C, preferabil între circa 65°C și 110°C.

Compușii cu formula III pot fi, de asemenea, preparați printr-o reacție Mitsunobu între un compus cu formula VI și acidul conjugat R_1-H , preferabil utilizând o fosfină și agent de oxidare, într-un solvent inert. Exemple de fosfine includ trialchilfosfine, triarilfosfine și triarilfosfine pe suport de polimer. Fosfina preferată este trifenilfosfina. Exemple de reactivi de oxidare includ azodicarboxilat de dietil, azodicarboxilat de diizopropil sau tetraclorură de carbon. Reactivul de oxidare preferat este azodicarboxilat de dietil. Exemple de solvenți inerti includ eteri (tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dietileter), acetonitril sau N,N-dimetilformamida. Solventul preferat este N,N-dimetilformamida. Exemple de temperaturi de reacție sunt între circa 0°C până la 154°C, preferabil între circa 20°C și 65°C.

Compușii cu formula IV (în special, când DD este $-OSO_2Ph$, $-OSO_2PHCH_3$, $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2CF_3$) pot fi preparați printr-o reacție a unui compus cu formula VI cu $ClSO_2Ph$, $ClSO_2PhCH_3$, $ClSO_2CH_3$ sau $(CF_3SO_2)_2O$, în prezența unei baze, într-un solvent inert.

Compușii cu formula VI pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula VII utilizând un agent de reducere adecvat, într-un solvent inert.

Compușii cu formula VII sunt fie disponibili comercial fie obținuți prin metode cunoscute unui specialist în domeniu.

Compușii cu formula VIII pot fi preparați prin reacția cu litiu a unui compus cu formula IX în care AA este hidrogen sau un halogen (cloro, bromo, iodo) și reacționarea compusului aril-litiu rezultat cu un derivat borat corespunzător.

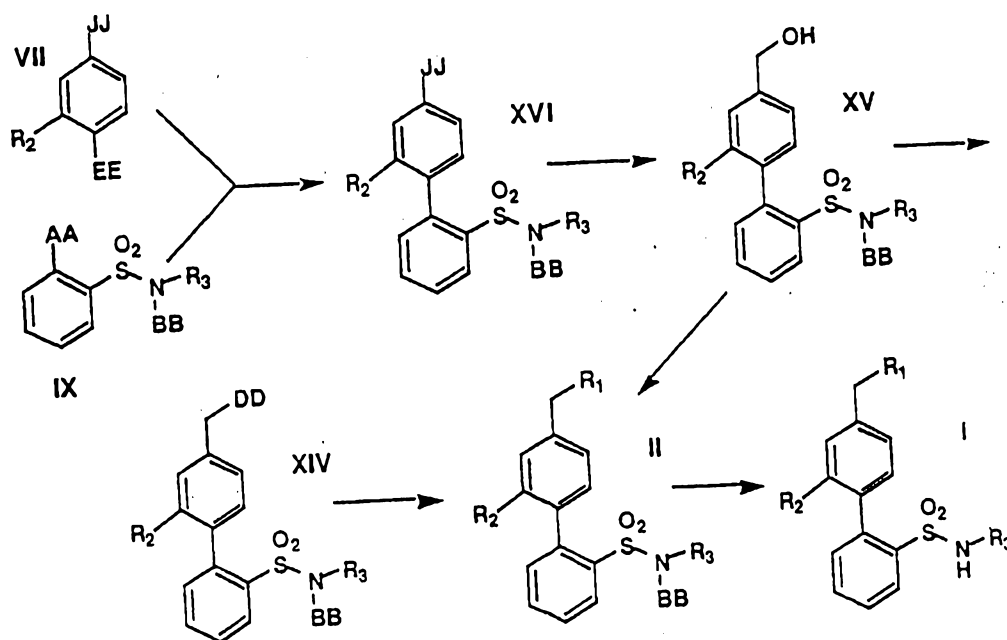
Compușii cu formula IX pot fi preparați prin protejarea azotului într-un compus cu

formula XI. Exemple de grupări de protecție pentru azot și metode de protejare a azotului sunt similare cu cele pentru protejarea aminelor, cum sunt cele descrise în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991.

Compușii cu formula XI pot fi preparați prin reacția unui compus cu formula XII cu un compus cu formula R_3-NH_2 .

Compușii cu formula XII sunt fie disponibili comercial fie obținuți prin mijloace cunoscute unui specialist în domeniu.

SCHEMA II



Compușii cu formula I pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula II așa cum s-a descris în Schema I.

Compușii cu formula II pot fi preparați dintr-un compus cu formula XIV prin deplasarea grupării scindabile (DD) cu o bază conjugată a unui compus R_1 -H, în care R_1 este definit anterior, utilizând o bază, într-un solvent inert. Exemple de baze includ carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, hidrură de sodiu, hidrură de potasiu sau alchil-litiu. Baza preferată este hidrura de sodiu.

Exemple de solvenți inerti includ eteri (terahidrofuran, 1,4-dioxan, dietileter) sau N,N-dimetilformamida. Solventul preferat este N,N-dimetilformamida. Exemple de temperaturi de reacție sunt între circa 0°C până la 154°C, preferabil între circa 25°C și 110°C.

Compușii cu formula II pot fi, de asemenea, preparați printr-o reacție Mitsunobu între un compus cu formula XV și acidul conjugat R_1 -H, utilizând o fosfină și agent de oxidare, într-un solvent inert. Exemple de fosfine includ trialchilfosfine, triarilfosfine și triarilfosfine pe suport de polimer. Fosfina preferată este trifenilfosfina. Exemple de reactivi de oxidare includ azodicarboxilat de dietil, azodicarboxilat de diizopropil sau tetrabromură de carbon. Reactivul de oxidare preferat este azodicarboxilat de dietil. Exemple de solvenți inerti includ eteri (tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dietileter), acetonitril sau N,N-dimetilformamida. Solventul preferat este N,N-dimetilformamida. Exemple de temperaturi de reacție sunt între circa 0°C până la 154°C, preferabil între circa 20°C și 65°C.

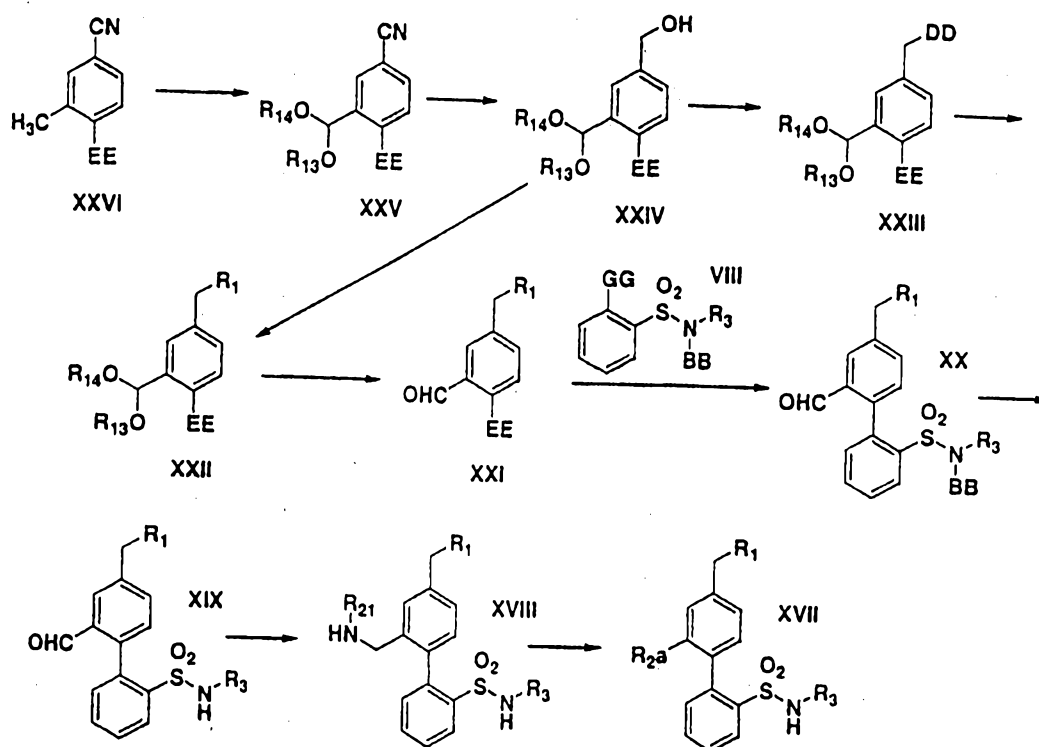
Compușii cu formula XIV pot fi preparați din compușii cu formula XV utilizând metode bine cunoscute în domeniu. De exemplu, compușii cu formula XIV (DD=Br) pot fi preparați prin tratarea unui compus cu formula XV cu tetrabromură de carbon și trifenilfosfină, într-un solvent adecvat, cum sunt toluenul sau tetrahidrofuranul.

Compușii cu formula XV pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula XVI utilizând un agent de reducere adecvat, într-un solvent inert. R_2 nu este, preferabil, o amidă, ester, acid carboxilic sau o aldehydă, în timpul acestei operații.

Compușii cu formula XVI pot fi preparați printr-o cuplare catalizată de paladiu a unui compus cu formula VII cu un compus cu formula IX, în prezența unei baze adecvate și un solvent inert așa cum s-a descris în Schema I.

Compușii cu formula VII sunt disponibili prin mijloace cunoscute unui specialist în domeniu.

SCHEMA III



Compușii cu formula XVII (care sunt compușii cu formula I în care R_2 este R_{2a} în care R_{2a} este $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_{19})\text{R}_{20}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{18}$ sau $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{C}=\text{O})\text{R}_{22}$) pot fi preparați din compușii cu formula XVIII (de asemenea, compușii cu formula I în care R_2 este $-\text{CH}_2\text{NHR}_{21}$) prin reacția unui compus cu formula XVIII cu un ester activ (adică, dintr-un acid carboxilic cum este R_{22}COOH , în prezența unui agent de cuplare adecvat, cum ar fi dicitlohehexilcarbodiimida (DCC)) sau o clorură acidă (adică $\text{R}_{22}(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$) sau un izocianat (adică $\text{R}_{19}\text{N}=\text{C}=\text{O}$) sau un cloroformiat (adică $\text{R}_{18}\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$), în prezența unei baze adecvate, cum ar fi trietilamina și catalizator cum este 4-dimetilaminopiridina, într-un solvent inert. Această etapă poate fi, de exemplu, condusă combinatoriu și s-a creat o bibliotecă cu astfel de compuși.

Compușii cu formula XVIII pot fi preparați prin aminarea reductivă a compușilor cu formula XIX (compușii cu formula I în care R_2 este $-\text{CHO}$) utilizând o amină primară cum ar fi R_{21}NH_2 , în prezența unui agent de reducere adecvat, cum ar fi triacetoxiborohidru de sodiu, într-un solvent inert.

Compușii cu formula XIX pot fi preparați prin deprotejarea compușilor cu formula XX, în care BB este o grupare de protecție a azotului adecvată, așa cum s-a descris în Schema I.

Compușii cu formula XX pot fi preparați printr-o cuplare catalizată de paladiu a unui compus cu formula XXI cu un compus cu formula VIII, în prezența unei baze adecvate și într-un solvent inert, așa cum se descrie în Schema I.

Compușii cu formula XXI pot fi preparați în două etape dintr-un compus cu formula XXIII, mai întâi prin deplasarea grupării scindabile (DD) cu o bază conjugată a unui compus R_1-H , în care R_1 este așa cum s-a definit anterior, utilizând o bază adecvată, într-un solvent inert, așa cum s-a descris în Schema I pentru a se obține un compus cu formula XXII. Deprotejarea ulterioară a acetalului la un compus cu formula XXII utilizând metode cunoscute în domeniu este folosită pentru a se obține un compus cu formula XXI.

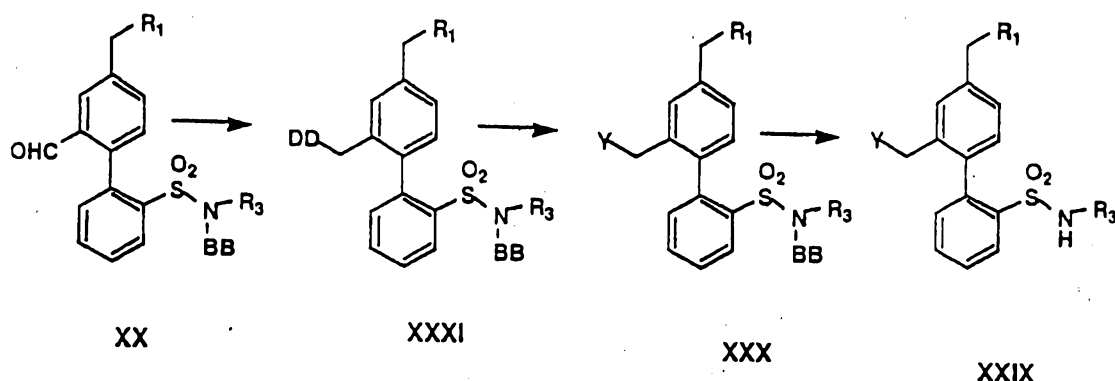
Compușii cu formula XXII pot fi, de asemenea, preparați printr-o reacție Mitsunobu între un compus cu formula XXIV și acidul conjugat R_1-H , utilizând o fosfină și un agent de oxidare, într-un solvent inert. Exemple de fosfine includ trialchilfosfine, triarilfosfine și triarilfosfine pe suport de polimer. Exemple de reactivi de oxidare includ azodicarboxilat de dietil, azodicarboxilat de diizopropil sau tetrabromură de carbon. Exemple de solvenți inerti includ eteri (tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, dietileter), acetonitril sau N,N-dimetilformamida.

Compușii cu formula XXIII pot fi preparați din compușii cu formula XXIV utilizând metode bine cunoscute în domeniu. De exemplu, compușii cu formula XXIII ($DD=Br$) pot fi preparați prin tratarea unui compus cu formula XXIV cu tetrabromură de carbon și trifenilfosfină, într-un solvent adecvat, cum sunt toluenul sau tetrahidrofuranul.

Compușii cu formula XXIV pot fi preparați în două etape, din compusul XXV printr-o reducere parțială a grupării nitril la aldehydă, utilizând un agent de reducere adecvat, cum ar fi hidrură de diizobutilaluminu, cu reducerea ulterioară a aldehydei la hidroximetil, utilizând un agent cum ar fi borohidrura de sodiu.

Metode pentru prepararea compușilor cu formulele XXV și XXVI sunt cunoscute în domeniu [H. -Y. Zhang ș.a., Tetrahedron, 50, 11339-11362 (1994)].

SCHEMA IV

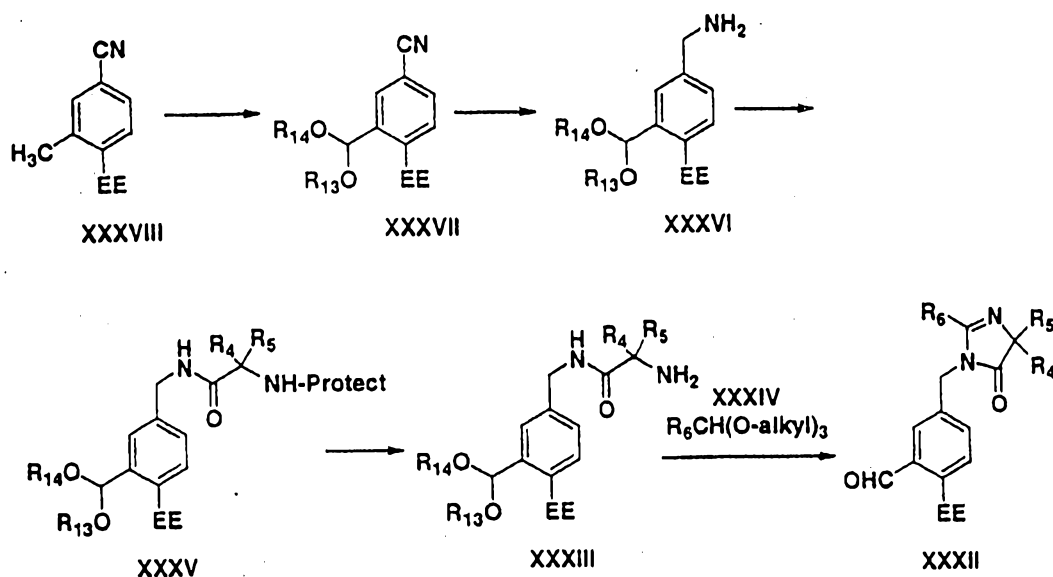


Compușii cu formula XXIX (care sunt compuși cu formula I în care R_2 este $-\text{CH}_2\text{Y}$) pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula XXX, așa cum se descrie în Schema I.

Compușii cu formula XXX pot fi preparați dintr-un compus cu formula XXXI prin deplasarea grupării scindabile (DD) cu o bază conjugată a unui compus Y-H , în care Y este definit anterior, utilizând o bază, într-un solvent inert. Exemple de baze includ carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, hidrură de sodiu, hidrură de potasiu sau alchil-litiu. Baza preferată este hidrura de sodiu.

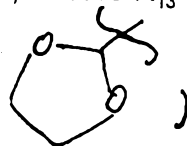
Compușii cu formula XXXI pot fi preparați din compuși cu formula XX utilizând metode cunoscute în domeniu. De exemplu, compușii cu formula XXXI ($\text{DD}=\text{Br}$) pot fi preparați din compusul cu formula XX în două etape: întâi prin reducerea aldehydei la o grupare hidroximetil, utilizând un agent de reducere cum ar fi borohidruza de sodiu și în a doua etapă, conversia grupării hidroximetil la funcțiunea bromometil, utilizând tetrabromură de carbon și trifenilfosfină, într-un solvent adecvat, cum ar fi toluen sau tetrahidrofuran.

SCHEMA V



Compușii cu formula XXXII (care pot fi folosiți, de exemplu, în metodele schemelor precedente) pot fi preparați prin ciclizarea compușilor cu formula XXXIII în prezența ortoesterului cu formula XXXIV utilizând o cantitate catalitică dintr-un acid slab, cum este acidul acetic. Exemple de temperaturi de reacție sunt între circa 25°C până la 154°C, preferabil între circa 60°C și 110°C.

Compușii cu formula XXXIII (de exemplu, în care R_{13} și R_{14} , împreună cu atomii la care sunt legați, formează un inel cu 5 atomi



pot fi preparați din compușii cu formula XXXVI în două etape : (1) acilarea compusului XXXVI cu un aminoacid N-protejat în prezența unui agent de cuplare adecvat, cum ar fi dicitlohexilcarbodiimida (DCC) sau hexafluorofosfat de (benzotriazol-1-iloxi)triipirolidinofosfoniu (PyBOP), într-un solvent adecvat, cum este N,N-dimetilformamida și (2) îndepărtarea grupării protectoare. Condiții adecvate și grupări de protecție a azotului adecvate și condiții de deprotejare corespunzătoare pot fi găsite în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pag. 309-405.

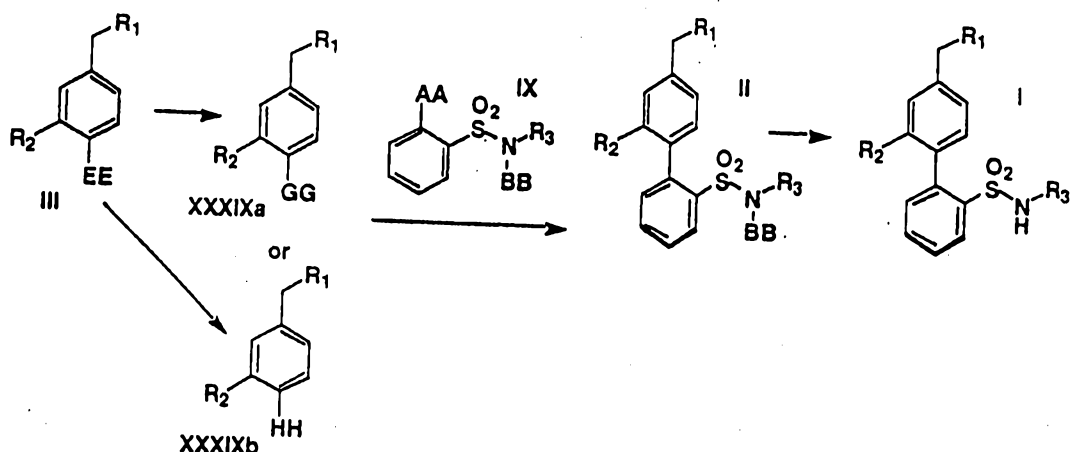
Compușii cu formula XXXVI pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula XXXVII utilizând un agent de reducere corespunzător cum ar fi diboran sau hidrură de litiu și aluminiu, într-un solvent corespunzător, cum este tetrahidrofuranul.

Compușii cu formula XXXVII pot fi preparați din compușii cu formula XXXVIII, așa

cum s-a descris în Schema III.

Compușii cu formula XXXVIII pot fi preparați prin metode cunoscute în domeniu.

SCHEMA VI



Compușii cu formula I pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula II așa cum s-a descris în Schema I.

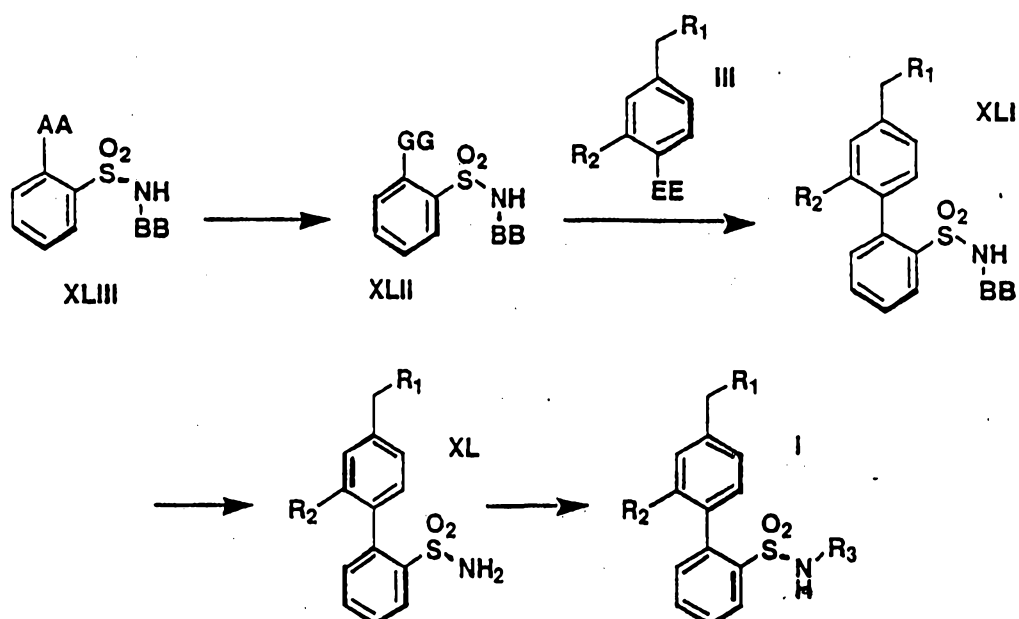
Compușii cu formula II pot fi preparați printr-o cuplare catalizată de paladiu a unui compus cu formula IX (așa cum s-a descris în Schema I) în care AA este aici $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ sau un atom de halogen (clor, brom sau iod; preferabil brom sau iod) cu un compus cu formula XXXIXa, în care GG este un acid boric sau ester, în prezența unei baze și într-un solvent inert, așa cum s-a descris în Schema I.

Compușii cu formula II pot fi, de asemenea, preparați printr-o cuplare catalizată de paladiu sau nichel a unui compus cu formula IX (așa cum s-a descris în Schema I) în care AA este un atom de halogen (clor, brom sau iod; preferabil brom sau iod) cu un compus cu formula XXXIXb, în care HH este un atom de metal adecvat aparținând unor liganzi corespunzători. Exemple de atomi metalici includ staniu, zinc, magneziu și litiu. Exemple de catalizatori includ tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) și diclorobis(trifenilfosfin)nichel(II).

Compușii cu formula XXXIXa sau XXXIXb pot fi preparați prin reacția cu litiu a unui compus cu formula III în care EE este un atom de halogen (clor, brom sau iod; preferabil brom sau iod), apoi reacționarea compusului aril-litiu rezultat cu un derivat de borat corespunzător sau cu reactiv corespunzător de zinc, staniu sau magneziu.

Compușii cu formula III pot fi preparați prin metode descrise în Schema I.

SCHEMA VII



Compușii cu formula I pot fi preparați prin reacția termică a unui compus cu formula XL cu un compus heterociclic cu formula R₃-X, în care X este un atom de halogen (fluor, clor, brom sau iod), în prezența unei baze și într-un solvent inert. Exemple de baze includ hidrură de sodiu, carbonat de potasiu, hidrură de potasiu și bis(trimetilsilil)amida de potasiu, preferabil hidrura de sodiu. Exemple de solvenți includ N,N-dimetilformamida și N,N-dimetilacetamida. Exemple de temperaturi de reacție sunt între 80°C și 150°C, preferabil între 110°C și 130°C.

Compușii cu formula I pot fi, de asemenea, preparați prin reacția unui compus cu formula XL cu un compus heterociclic cu formula R₃-X, în care X este un atom de halogen (clor, brom sau iod), în prezența unui catalizator de paladiu, un ligand de fosfină, o bază și un solvent inert. Exemple de catalizatori de paladiu includ acetat de paladiu și tris(dibenzilidenaceton)paladiu (0) și catalizatorul de paladiu preferat este acetatul de paladiu. Ligandul de fosfină preferat este 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil. Exemple de baze includ hidrura de sodiu și terț-butoxidul de sodiu. Baza preferată este hidrura de sodiu. Exemple de temperaturi de reacție sunt între 20°C și 110°C, preferabil între 85°C și 110°C.

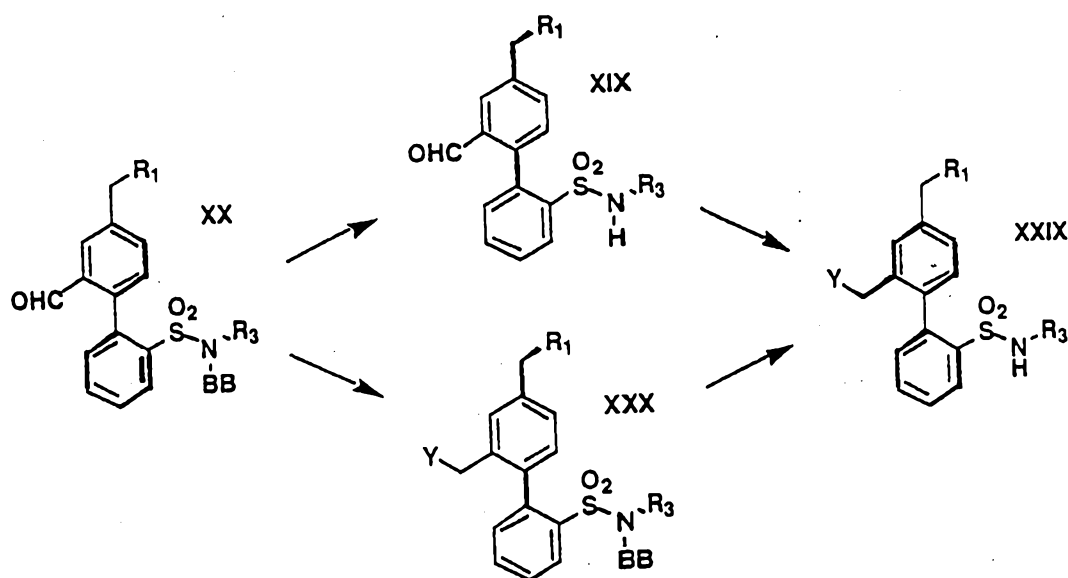
Compușii cu formula XL pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula XLI, în care BB este o grupare de protecție a azotului adecvată. Exemple de condiții pentru protejarea grupelor funcționale de azot pot fi găsite în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pag. 309-405. Grupa BB de protejare preferată pentru Schema VII este terț-butil. Exemple de condiții de deprotejare includ utilizarea unor acizi, cum ar fi acidul trifluoroacetic.

Compușii cu formula XLI pot fi preparați printr-o cuplare catalizată de paladiu a unui compus cu formula III (așa cum se descrie în Schema I), în care EE este un atom de halogen (clor, brom sau iod; preferabil brom sau iod), cu un compus cu formula XLII, în care GG este un acid boric sau ester, în prezența unei baze și un solvent inert, așa cum s-a descris în Schema I.

Compușii cu formula XLII pot fi preparați prin reacția cu litium a unui compus cu formula XLIII într-un solvent inert, urmată de reacționarea compusului de aril litium rezultat cu un derivat de borat corespunzător. Exemple de reactivi pentru reacția cu litium includ n-butillitium și terț-butillitium. Exemple de solvenți includ eteri cum ar fi tetrahidrofuran, fie singur fie în asociere cu solvenți hidrocarbonați, cum este hexanul. Solventul preferat este un amestec de tetrahidrofuran și hexan.

Compușii cu formula XLIII sunt fie disponibili comercial fie preparați prin mijloace cunoscute specialiștilor în domeniu.

SCHEMA VIII



Compușii cu formula XXIX (care sunt anumiți compuși cu formula I în care R_2 este $-CH_2Y$, așa cum se descrie în Schema IV) pot fi preparați dintr-un compus cu formula XIX (care este un compus cu formula I în care R_2 este $-CHO$, așa cum se descrie în Schema III) printr-un procedeu în două trepte:

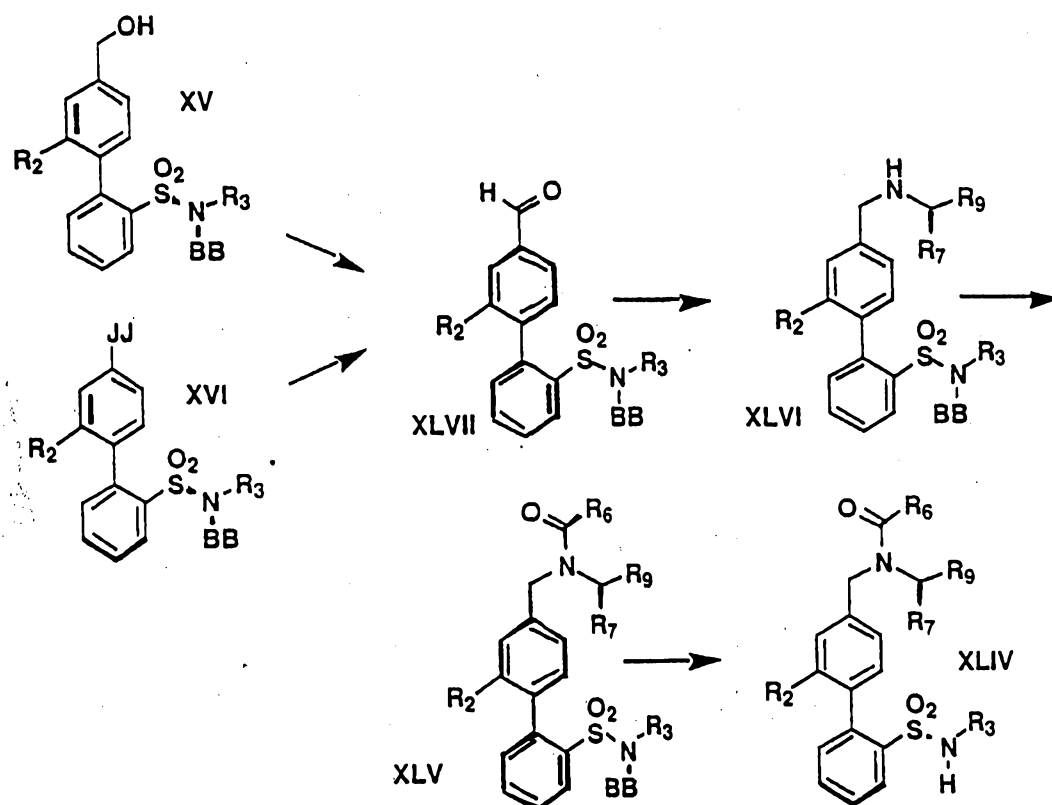
1) aminarea reductivă a compușilor cu formula XIX în prezența unei amine primare $R_{30}NH_2$, în care R_{30} este carboxialchil, alcoxycarbonilalchil, hidroxiialchil sau aminoalchil, utilizând un agent de reducere adecvat cum ar fi triacetoxiborohidrura de sodiu, obținându-se o amină intermediară; 2) ciclizare ulterioară utilizând un reactiv de ciclizare corespunzător, obținându-se un compus cu formula XXIX. Când R_{30} este carboxialchil, reactivii de ciclizare corespunzători includ carbodiimide cum este diizopropilcarbodiimida. Când R_{30} este hidroxiialchil sau aminoalchil, reactivii de ciclizare corespunzători includ fosgenul și 1,1'-carbonildiimidazol. Când R_{30} este alcoxycarbonilalchil, reactivii de ciclizare corespunzători includ baze aminice terțiare, cum sunt trietilamina și N,N-diizopropiletilamina.

Compușii cu formula XIX pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula XX așa cum s-a descris în Schema III.

Compușii cu formula XXIX pot fi, de asemenea, preparați prin deprotejarea unui compus cu formula XXX, așa cum s-a descris în Schema I.

Compușii cu formula XXX pot fi preparați dintr-un compus cu formula XX, utilizând un procedeu în două etape, descris mai sus pentru formarea compușilor cu formula XXIX dintr-un compus cu formula XIX.

SCHEMA IX



Compușii cu formula XLIV (care sunt compușii cu formula I în care R_1 este $\underline{D}$ așa cum s-a definit pentru formula I) pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula XLV așa cum s-a descris în Schema I.

Compușii cu formula XLV pot fi preparați prin acilarea unui compus cu formula XLVI utilizând fie un acid carboxilic cum este $R_6\text{COOH}$, în prezența unui agent de cuplare adecvat cum este dicitlohexilcarbodiimida sau o clorură acidă corespunzătoare sau anhidridă acidă, în prezența unei baze adecvate, cum este trietilamina.

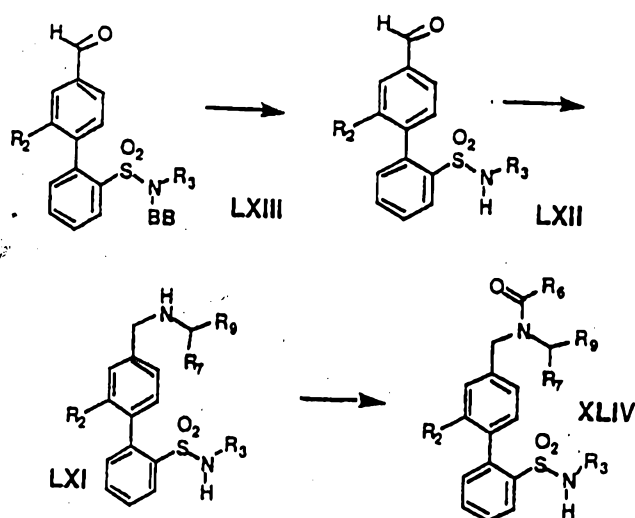
Compușii cu formula XLVI pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula XLVII, în prezența unei amine primare cum este $\text{H}_2\text{NCH(R}_7\text{)R}_9$, în prezența unui agent de reducere adecvat, cum este triacetoxiborohidru de sodiu.

Compușii cu formula XLVII pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula XVI, așa cum s-a descris în Schema II, în care JJ este $-\text{CN}$ sau $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$, în care R_{20} este un atom de hidrogen sau alchil C_1 la C_3 , utilizând mijloace cunoscute unui specialist în domeniu.

Compușii cu formula XLVII pot fi, de asemenea, preparați prin oxidarea unui compus cu formula XV, așa cum s-a definit în Schema II, utilizând mijloace cunoscute unui

specialist în domeniu.

SCHEMA X

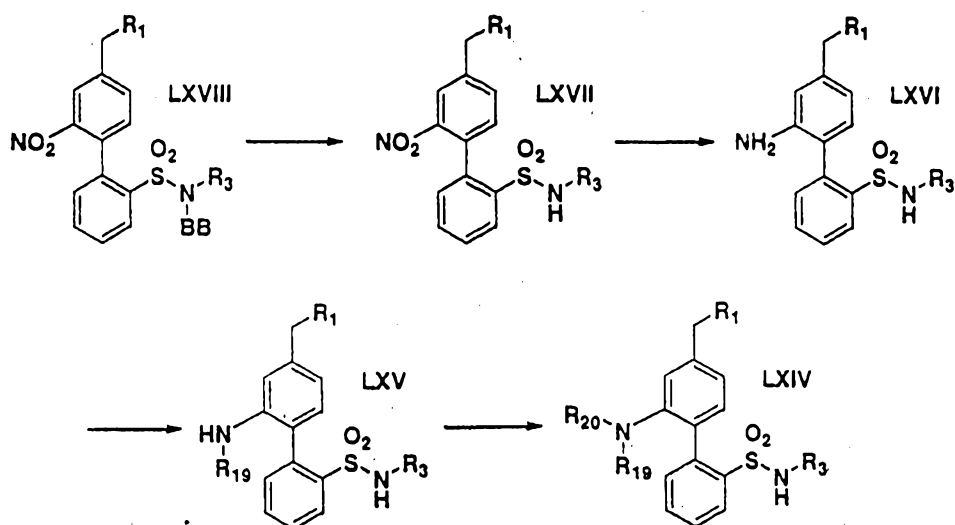


Compușii cu formula XLIV (care sunt compuși cu formula I în care R_1 este $\underline{D}$ așa cum s-a definit la formula I) pot fi preparați prin acilarea unui compus cu formula LXI utilizând fie un acid carboxilic cum este $R_6\text{COOH}$, în prezența unui agent de cuplare adecvat cum este dicitlohexilcarbodiimida sau o clorură acidă corespunzătoare sau anhidridă acidă, în prezența unei baze adecvate, cum este trietilamina.

Compușii cu formula LXI pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula LXII, în prezența unei amine primare cum este $\text{H}_2\text{NCHR}_7\text{R}_9$, în prezența unui agent de reducere adecvat, cum este triacetoxiborohidrura de sodiu.

Compușii cu formula LXII pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula LXIII (care este un compus cu formula XVI în care JJ este CHO), așa cum s-a decris în Schema I.

SCHEMA XI



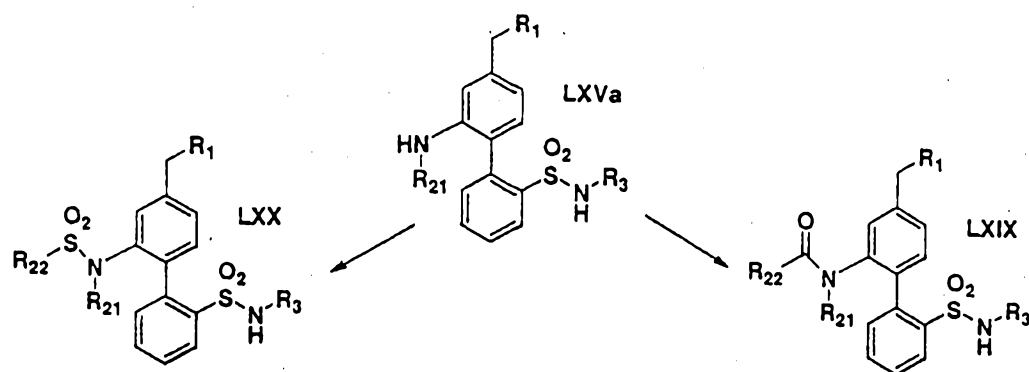
Compușii cu formula LXIV (care sunt compușii cu formula I în care R_2 este $-N(R_{19})R_{20}$) pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula LXV în prezența unei aldehide alifatic, aromatice sau heteroaromatice, utilizând un agent de reducere adecvat cum este triacetoxiborohidru de sodiu.

Compușii cu formula LXV (care sunt compușii cu formula I în care R_2 este $-NHR_{19}$) pot fi similar preparați prin reducerea unui compus cu formula LXVI în prezența unei aldehide alifatic, aromatice sau heteroaromatice, utilizând un agent de reducere adecvat cum este triacetoxiborohidru de sodiu.

Compușii cu formula LXVI (care sunt compușii cu formula I în care R_2 este $-NH_2$) pot fi preparați prin reducerea unui compus cu formula LXVII, utilizând un agent de reducere adecvat, cum este clorura de staniu (II) dihidrat, într-un solvent adecvat, cum este acetatul de etil.

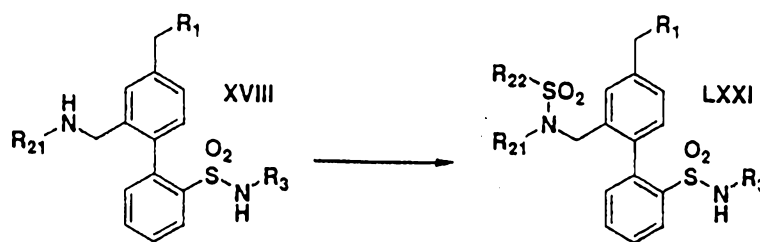
Compușii cu formula LXVII (care sunt compușii cu formula I în care R_2 este $-NO_2$) pot fi preparați prin deprotejarea unui compus cu formula LXVIII așa cum se descrie în Schema I.

Compușii cu formula LXVIII (care sunt compușii cu formula II în care R_2 este $-NO_2$) pot fi preparați prin metode descrise pentru prepararea compușilor cu formula II în Schemele I și II.

SCHEMA XII

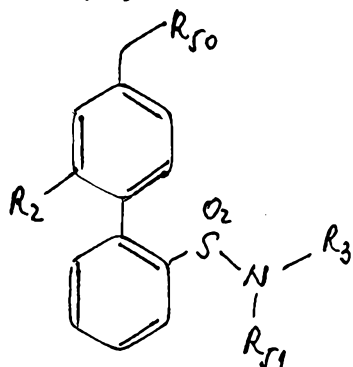
Compușii cu formula LXIX (care sunt compușii cu formula I în care R₂ este -N(R₂₁)(C=O)R₂₂) pot fi preparați prin acilarea unui compus cu formula LXVa (preparat așa cum s-a descris în Schema XI pentru un compus cu formula LXV) utilizând fie un acid carboxilic cum este R₂₂COOH, în prezența unui agent de cuplare adecvat cum este dicitlohexilcarbodiimida sau o clorură acidă corespunzătoare sau anhidridă acidă, în prezența unei baze adecvate, cum este trietilamina.

Compușii cu formula LXX (care sunt compușii cu formula I în care R₂ este -N(R₂₁)SO₂R₂₂) pot fi preparați prin sulfonilarea unui compus cu formula LXVa utilizând fie o clorură de sulfonil cum este R₂₂SO₂Cl sau anhidrida sulfonică corespunzătoare, în prezența unei baze adecvate, cum este trietilamina.

SCHEMA XIII

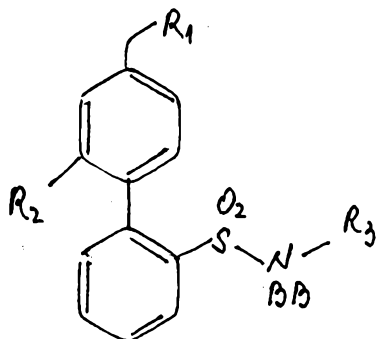
Compușii cu formula LXXI (care sunt compușii cu formula I în care R_2 este $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{21})\text{SO}_2\text{R}_{22}$) pot fi preparați prin sulfonilarea unui compus cu formula XVIII (preparat așa cum se descrie în Schema III) utilizând fie o clorură de sulfonil cum este $\text{R}_{22}\text{SO}_2\text{Cl}$ sau anhidrida sulfonică corespunzătoare, în prezența unei baze adecvate, cum este trietilamina.

Prezenta invenție prevede, de asemenea, următorii compuși noi, care pot fi utilizați ca intermediari în prepararea compușilor cu formula I și sărurilor acestora:



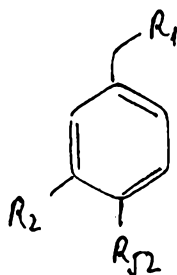
LV

în care R_2 și R_3 sunt așa cum s-a definit pentru un compus cu formula I, R_{50} este hidroxi, cloro, bromo, iodo, $-\text{OSO}_2$ -alchil sau $-\text{OSO}_2$ -aril și R_{51} este hidrogen, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -aril sau altă grupă adecvată de protecție pentru azot;



(LVI)

în care R_1 , R_2 și R_3 sunt așa cum s-a definit pentru un compus cu formula I și BB este $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -aril sau altă grupă adecvată de protecție pentru azot; și

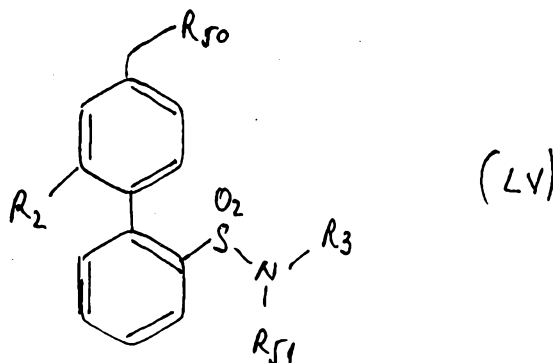


LVII

în care R_1 și R_2 sunt așa cum s-a definit pentru un compus cu formula I și R_{52} este cloro, bromo, iodo sau $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

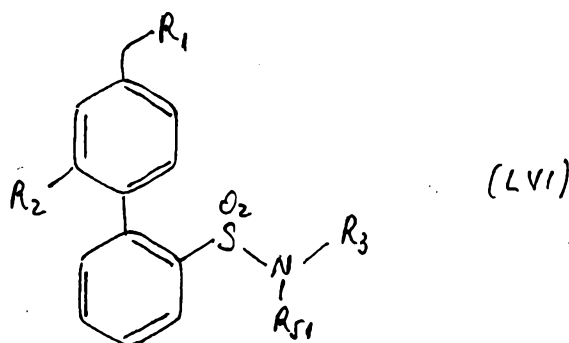
Prezenta invenție se referă, de asemenea la următoarea metodă nouă pentru prepararea unui compus cu formula I sau o sare a acestuia, în care numita metodă cuprinde etapele de :

- a) deplasare a unei grupări scindabile R_{50} trecând printr-un anion a unui compus $R_1\text{-H}$ dintr-un compus cu formula



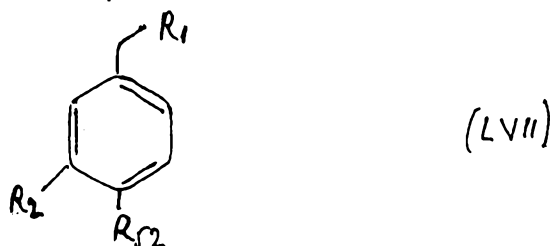
în care R_1 , R_2 și R_3 au semnificațiile definite pentru un compus cu formula I, R_{50} este hidroxi, cloro, bromo, iodo, $-\text{OSO}_2$ -alchil sau $-\text{OSO}_2$ -aril și R_{51} este hidrogen sau o grupă de protecție a azotului, adecvată, utilizând o reacție Mitsunobu sau o reacție de deplasare S_N1 sau S_N2 , cu îndepărtarea grupării de protecție a azotului, sus-menționate, corespunzătoare;

- b) îndepărtarea grupei de protecție a azotului, R_{51} dintr-un compus cu formula

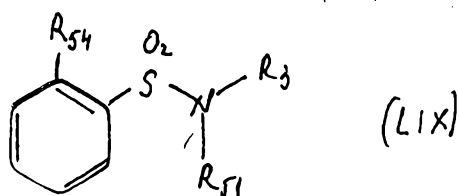


în care R_1 , R_2 și R_3 sunt cei definiți pentru compusul cu formula I și R_{51} este o grupă de protecție a azotului, adecvată;

- c) cuplarea organometalică a unui compus cu formula

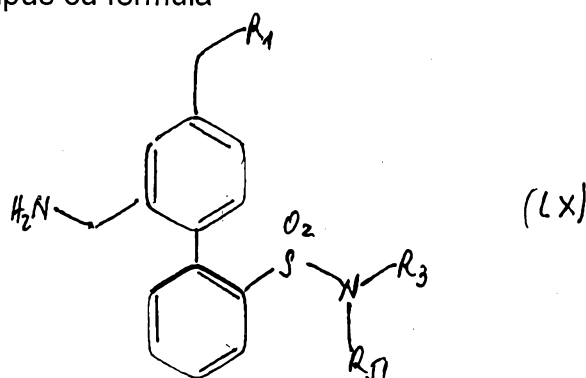


cu un compus cu formula



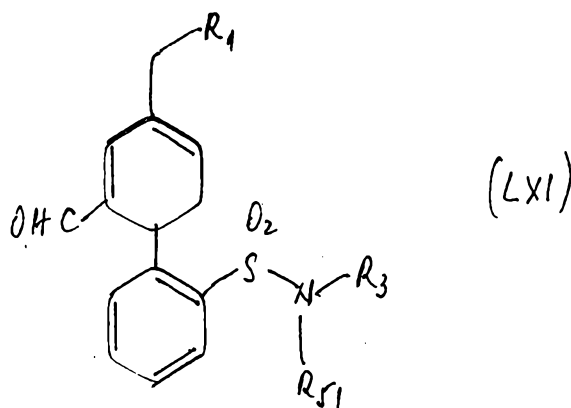
în care R_1 , R_2 și R_3 sunt cei definiți pentru compusul cu formula I și R_{51} este o grupă de protecție a azotului, adecvată. Când R_{52} este cloro, bromo, iodo sau $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, atunci R_{54} este un acid boric, ester boric sau derivat de staniu. Când R_{52} este un acid boric, ester boric sau derivat de staniu, atunci R_{54} este cloro, bromo, iodo sau $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

d) acilarea unui compus cu formula

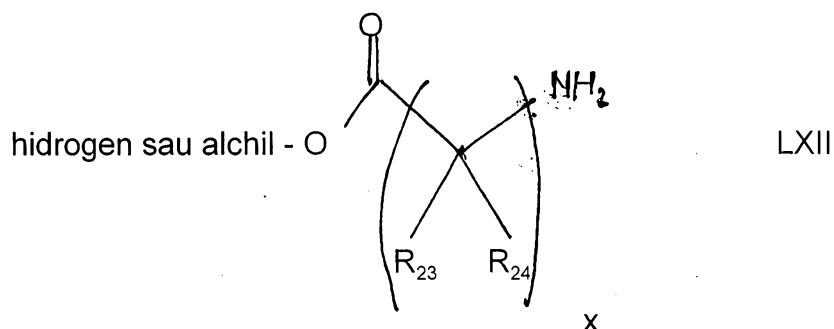


în care R_1 și R_3 sunt cei definiți pentru compusul cu formula I și R_{51} este hidrogen sau o grupă de protecție a azotului, adecvată, cu un agent de acilare cu formula $R_{55}-(\text{C}=\text{O})R_{22}$, $R_{19}\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $R_{55}-\text{CO}_2R_{18}$, $R_{55}\text{SO}_2R_{22}$, în care R_{18} , R_{19} și R_{22} sunt cei definiți pentru compusul cu formula I și R_{55} este o grupare de activare pentru un acid sau este obținut utilizând un agent de activare acid, cu îndepărtarea grupării de protecție a azotului, sus-numite, corespunzătoare sau

e) aminarea reductivă a unui compus cu formula



în care R_1 și R_3 sunt cei definiți pentru compusul cu formula I și R_{51} este hidrogen sau o grupă de protecție a azotului, adecvată, cu o amină cu formula



în care R_{23} , R_{24} și x sunt cei definiți pentru compusul cu formula I, cu îndepărtarea adecvată a grupei de protecție a azotului.

Utilizare

Compușii cu formula I și sărurile acestora sunt antagoniști ai receptorilor pentru ambele endotelină (în special ET-1) și angiotensină II (în special subtipul AT_1) ("antagoniști dubli ai receptorului pentru angiotensină și endotelină") și sunt utilizabili în tratamentul stărilor asociate cu niveluri ET mărite și/sau niveluri de angiotensină mărite și ale tuturor tulburărilor dependente de endotelină sau dependente de angiotensină II. Aceștia sunt astfel utilizabili ca agenți antihipertensivi. Prin administrarea unei compoziții având unul (sau o asociere) din compușii prezentei invenții, presiunea sângelui la gazda mamiferă hipertensivă (de exemplu, pacienți umani) este redusă. Aceștia sunt, de asemenea, utilizabili în tratamentul hipertensiunii portale, hipertensiunii secundare cu eritropoietină și hipertensiunii cu renină scăzută.

Compușii prezentei invenții sunt, de asemenea, utilizabili în tratamentul tulburărilor în legătură cu funcțiunea celulelor renale, glomerulare și mesangiale, incluzând dereglări renale acute (cum sunt ischemice, nefrotoxice sau glomerulonefritice) și cronice (cum sunt diabetice, hipertensive sau imuno-mediate), dereglări glomerulare, renale secundare la vîrsta adultă sau în legătură cu dializa, nefroscleroza (în special nefroscleroza hipertensivă), nefrotoxicitatea (incluzând nefrotoxicitatea în legătură cu agenții de contrast și de imagine și cu ciclosporina), ischemia renală, refluxul vezicoureteral primar, glomeruloscleroza și altele asemenea. Compușii prezentei invenții sunt, de asemenea, utilizabili în tratamentul tulburărilor în legătură cu funcțiunea paracrină și endocrină.

Compușii prezentei invenții sunt, de asemenea, utilizabili în tratamentul endotoxemiei sau șocului endotoxinic precum și șocului hemoragic.

Compușii prezentei invenții sunt, de asemenea, utilizabili pentru boala hipoxică și ischemică și ca agenți pentru tratamentul, de exemplu, ischemiei cardiace, renale și cerebrale și reperfuziei (cum apare ca urmare în chirurgia de bypass cardiopulmonară), vasospasmului coronarian și cerebral și altele asemenea.

În plus, compușii prezentei invenții sunt, de asemenea, utilizabili ca agenți antiaritmici, agenți antianginali, agenți antifibrilatori, agenți antiastmatici, agenți antiaterosclerotici și antiarteriosclerotici, aditivi pentru soluții cardioplegice bypass cardiopulmonar, adjuvanți în terapia trombolitică și agenți antididiareici. Compușii prezentei invenții pot fi utilizați în terapia pentru infarctul miocardic, terapia pentru boala vasculară periferică (de exemplu, boala lui Raynaud și boala lui Takayashu), tratamentul hipertropiei cardiace (de exemplu, cardiomiopatia hipertrofică), tratamentul hipertensiunii pulmonare primare (de exemplu, plexogenic, embolic) la adulți și în hipertensiunea pulmonară și a nou-născuților care urmează bolii de inimă, tulburărilor datorate radiației și chimioterapiei sau altor traume; tratamentul tulburărilor vasculare ale sistemului nervos central, cum sunt efortul, migrena și hemoragia subarahnoidă; tratamentul tulburărilor de comportament ale sistemului nervos central; tratamentul bolilor gastrointestinale cum sunt colita ulcerativă, boala lui Crohn, alterări mucozale gastrice, ulcer și boala ischemică de colon; tratamentul escarelor sau bolilor canalelor biliare cum ar fi colangita; tratamentul pancreatitei; reglarea creșterii celulelor; tratamentul hipertrofiei prostatice benigne; restenoza care urmează angioplastiei sau urmează oricăror proceduri ce includ transplantul; terapia pentru boala de inimă congestivă incluzând inhibarea fibrozei; inhibarea dilatării ventriculare stângi, remodelării și disfuncției acesteia și tratamentul hepatotoxicității și morții subite. Compușii prezentei invenții sunt utilizabili în tratamentul bolii celulare dureroase care include inițierea și/sau evoluția crizelor dureroase ale acestei boli; tratamentul consecințelor tumorilor ET-producătoare cum ar fi hipertensiunea rezultând după hemangiopericitoma; tratamentul bolilor de ficat premature și avansate și alterările incluzând complicații previzibile (de exemplu, hepatotoxicitatea, fibroza și ciroza); tratamentul bolilor spastice ale tractului urinar și/sau bășicilor; tratamentul sindromului hepatorenal; tratamentul bolilor imunologice ce includ vasculita cum ar fi lupus, scleroza sistemică, crioglobulinemia mixtă și tratamentul fibrozei asociate cu disfuncția renală și hepatotoxicitatea. Compușii prezentei invenții sunt utilizabili în terapia tulburărilor metabolice și neurologice, cancerului, diabetelor melitus dependente de insulină și

nedependente de insulină; neuropatia, retinopatia, sindromul supărării respiratorii materne; dismenoreea; epilepsia; congestia hemoragică și ischemică; remodelarea oaselor; psoriazis; și boli inflamatorii cronice cum sunt artrita reumatoidă, osteoartrita, sarcoidozis și dermatite eczematoase (toate tipurile de dermatite).

Compușii prezentei invenții sunt, de asemenea, utilizabili în tratamentul disfuncției sexuale la atât la bărbați (disfuncție erectilă, de exemplu, datorată diabetelor mellitus, dereglare de cord spinală, prostatectomie radicală, etiologie psihogenică sau oricare alte cauze) cât și la femei prin îmbunătățirea fluxului sanguin la organele genitale, în special corpul cavernos.

Prezenta invenție conține astfel metode pentru tratamentul tuturor tulburărilor dependente de endotelină sau angiotensină II, cuprinzând etapa de administrare la un subiect care are nevoie de acesta, cel puțin a unui compus cu formula I, într-o cantitate eficientă. Alți agenți terapeutici cum sunt cei descriși mai jos pot fi folosiți cu compușii invenției, în metodele prezente. În metodele prezentei invenții, astfel de alți agenți terapeutici pot fi administrați înaintea, simultan sau după administrarea compusului (compusilor) prezentei invenții.

Cantitatea eficientă de compus al prezentei invenții poate fi determinată de orice specialist în domeniu și include exemple de cantități de dozare pentru oameni de la circa 0,1 până la circa 100 mg/kg, preferabil circa 0,2 până la circa 50 mg/kg și mai preferabil de la circa 0,5 până la circa 25 mg/kg de greutate corporală (sau de la circa 1 până la circa 2500 mg, preferabil de la circa 5 la circa 500 mg) de compus activ pe zi, care poate fi administrată într-o singură doză sau sub formă de doze individuale divizate, cum ar fi de la 1 la 4 ori pe zi. Se înțelege că nivelul de doză specific și frecvența de dozare pentru oricare pacient particular pot fi variate și vor depinde de o varietate de factori incluzând activitatea compusului specific utilizat, stabilitatea metabolică și durata acțiunii aceluși compus, specii, vârstă, greutate corporală, starea generală a sănătății, sexul și dieta subiectului, modul și timpul de administrare, viteza de excreție, combinarea de medicamente și severitatea stării particulare. Subiecți preferați pentru tratament includ animale, cel mai preferabil specii mamifere cum sunt oameni și animale domestice cum sunt câini, pisici și altele, supuși tulburărilor dependente de endotelină sau dependente de angiotensină II.

Prezenta invenție constă, de asemenea, în compoziții farmaceutice care cuprind

cel puțin unul dintre compușii cu formula I, capabil de tratare a tulburărilor dependente de endotelină sau dependente de angiotensină II, într-o cantitate eficientă împreună cu un vehicul acceptabil farmaceutic sau diluant. Compozițiile prezentei invenției pot conține și alți agenți terapeutici, așa cum se descrie mai jos și pot fi formulate, de exemplu, prin folosirea vehiculelor sau diluanților convenționali, solizi sau lichizi, precum și aditivi farmaceutici de un tip corespunzător modului de administrare dorit (de exemplu, excipienți, lianți, agenți de conservare, stabilizatori, aromatizanți etc) conform metodelor cunoscute specialiștilor în domeniul formulării farmaceutice sau ceruți de practica farmaceutică acceptată.

Compușii cu formula I pot fi administrați prin mijloace adecvate, de exemplu, oral, cum ar fi sub formă de tablete, capsule, granule sau pulberi; sublingual; bucal; parenteral, cum ar fi metode de injectare sau de infuzie subcutanată, intravenoasă, intramusculară sau intrasternală (de exemplu, ca soluții sau suspensii apoase sau neapoase, injectabile, sterile); nazal cum ar fi spray de inhalare; topic, cum ar fi sub formă de cremă sau unguent; sau rectal cum ar fi sub formă de supozitoare; în formulări unitare de dozare ce conțin vehiculi sau diluanți acceptabili farmaceutic. Compușii prezentei invenții pot fi, de exemplu, administrați într-o formă acceptabilă pentru eliberare imediată sau eliberare extinsă. Eliberarea imediată sau eliberarea întârziată pot fi realizate prin utilizarea de compoziții farmaceutice adecvate ce cuprind compușii prezentei invenții sau, în special în cazul eliberării întârziate, prin utilizarea de mijloace cum ar fi implanturi subcutanate sau pompe osmotice. Compușii prezentei invenții pot fi, de asemenea, administrați lipozomal. De exemplu, substanța activă poate fi utilizată într-o compoziție cum este tabletă, capsulă, soluție sau suspensie conținând circa 5 până la circa 500 mg per unitate de dozare de compus sau amestec de compuși cu formula I sau în formă topică pentru vindecarea rănilor (0,01 până la 5% în greutate compus cu formula I, 1 până la 5 tratamente pe zi). Aceștia pot fi condiționați în mod convențional cu un vehicul acceptabil fiziologic sau purtător, excipient, liant, agent de conservare, stabilizator, arome etc. sau cu un purtător topic. Compușii cu formula I pot fi, de asemenea, formulați în compoziții cum ar fi soluții sterile sau suspensii pentru administrare parenterală. Circa 0,1 până la 500 mg de compus cu formula I pot fi formulate cu un vehicul, purtător, excipient, liant, agent de conservare, stabilizator acceptabili fiziologic etc., într-o formă de dozare unitară așa cum se cere în practica farmaceutică acceptată etc. Cantitatea de substanță activă în aceste compoziții

sau preparate este preferabilă astfel încât este obținută o dozare adecvată în intervalul indicat.

Exemple de compoziții pentru administrare orală includ suspensii care pot conține, de exemplu, celuloză microcristalină pentru îngroșare, acid alginic sau alginat de sodiu ca agent de suspendare, metilceluloză pentru mărirea viscozității și îndulcitori sau agenți de aromatizare, cunoscuți în domeniu; și tablete cu eliberare imediată care pot conține, de exemplu, celuloză microcristalină, fosfat dicalcic, stearat de magneziu și/sau lactoză și/sau alți excipienți, lianți, agenți de extindere, dezintegranti, diluanți și lubrifianți cum sunt cei cunoscuți în domeniu. Tablete în matriță, tablete comprimate sau tablete uscate la rece sunt forme de exemple care pot fi utilizate. Exemple de compoziții includ cele care formulează compusul sau compușii prezentei invenții cu diluanți cu dizolvare rapidă cum sunt manitol, lactoză, zaharoză și/sau ciclodextrine. De asemenea, incluse în astfel de formulări pot fi excipienți cu greutate moleculară înaltă cum sunt celulozele (avicel) sau polietilenglicoli (PEG). Astfel de formulări pot, de asemenea, include un excipient pentru a ajuta adeziunea mucozală cum este hidroxipropilceluloza (HPC), hidroxipropilmetilceluloza (HPMC), carboximetilceluloza de sodiu (SCMC), copolimer de anhidridă maleică (de exemplu, Gantrez) și agenți pentru controlul eliberării cum este copolimerul poliacrilic (de exemplu, Carbopol 934). Lubrifianți, agenți de alunecare, arome, agenți de colorare și stabilizatori pot fi, de asemenea, adăugați pentru ușurința fabricării și utilizării.

Exemple de compoziții pentru administrare prin aerosol nazal sau inhalație includ soluții saline care pot conține, de exemplu, alcool benzilic sau alți agenți de conservare adecvați, promotori de absorbție pentru a îmbunătăți biodisponibilitatea și/sau alți agenți de solubilizare sau dispersare, cum sunt cei cunoscuți în domeniu.

Exemple de compoziții pentru administrare parenterală includ soluții sau suspensii injectabile care pot conține, de exemplu, diluanți sau solvenți acceptabili parenteral, netoxici, cum sunt manitol, 1,3-butandiol, apă, soluție Ringer, soluție izotonică de clorură de sodiu sau alți agenți adecvați de dispersare sau umectare și suspendare, incluzând mono- sau digliceride sintetice și acizi grași, incluzând acid oleic.

Exemple de compoziții pentru administrare rectală includ supozitoare care pot conține, de exemplu, un excipient adecvat, neiritant, cum este butircacao, gliceridesteri sau polietilenglicoli, care sunt solizi la temperatura obișnuită, dar se lichefiază și/sau

dizolvă în cavitatea rectală, pentru a elibera medicamentul.

Exemple de compoziții pentru administrare topică includ un purtător topic ca Plastibase (ulei mineral gelifiat cu polietilenă). De exemplu, compușii prezentei invenții pot fi administrați topic pentru a trata bolile vasculare periferice și pot fi astfel formulați ca creme și unguente.

Compușii prezentei invenții pot fi folosiți singuri sau în combinație cu fiecare altul și/sau alți agenți terapeutici acceptabili, utilizabili în tratamentul bolilor dependente de endotelină sau dependente de angiotensină II. De exemplu, compușii prezentei invenții pot fi formulați în combinație cu inhibitori de enzimă de convertire a endotelinei (ECE), cum este fosforamidon; antagoniști ai receptorului pentru tromboxan; deschizători de canal de potasiu; inhibitori de trombină (de exemplu, Hirudina și altele asemenea); inhibitori ai factorului creșterii cum ar fi modulatori ai activității PDGF; antagoniștii factorului de activare a plachetelor (PAF); inhibitori de renină; inhibitori ai enzimei de convertire a angiotensinei (ACE) cum sunt captopril, zofenopril, fosinopril, ceranapril, alacepril, enalapril, delapril, pentopril, quiapril, ramipril, lizinopril și sărurile acestor compuși; inhibitori neutrali de endopeptidază (NEP), inhibitori dubli NEP-ACE; inhibitori de reductază HMG CoA cum sunt pravastatin și mevacor; inhibitori de squalen sintetază; secheștranti acizi biliari cum este questran; blocați de canale de calciu; activatori de canal de potasiu; agenți alfa-adrenergici, agenți beta-adrenergici; agenți antiaritmici; diuretice, cum sunt clorotiazidă, hidroclorotiazidă, flumetiazidă, hidroflumetiazidă, bendroflumetiazidă, metilclorotiazidă, triclorometiazidă, politiazidă sau benzotiazidă precum și acid etacrinic, tricrinafen, clortalidonă, furosemid, muzolimină, bumetanidă, triamteren, amilorid și spiro lactonă și sărurile acestor compuși; agenți trombolitici cum sunt activator plasminogen de țesut (tPA), tPA recombinant, streptochinază, urochinază, prourochinază și complex activator de streptochinază plasminogen anisolilat (APSAC) și inhibitori PDE V cum este sildenafil. Dacă se formulează ca o doză fixă, astfel de produși de combinație folosesc compușii prezentei invenții într-un interval de dozare descris mai jos și celălalt agent activ farmaceutic în intervalul său de dozare aprobat. Compușii prezentei invenții pot fi, de asemenea formulați cu, sau utilizați în conjuncție cu, agenți antifungici și imunosupresivi cum sunt amfotericina B, ciclosporinele și altele asemenea pentru a contracara contracția glomerulară și nefrotoxicitatea secundară a acestor compuși. Compușii prezentei invenții pot fi, de asemenea, utilizați în conjuncție cu hemodializa.

Ceilalți agenți terapeutici de mai sus, când sunt folosiți în asociere cu compușii prezentei invenții, pot fi utilizați, de exemplu, în acele cantități indicate în Physicians' Desk Reference (PDR) sau altele, determinate de specialiștii în domeniu.

Următoarele teste pot fi folosite pentru stabilirea gradului de activitate al compusului ("medicament") ca antagonist al receptorului pentru endotelină și angiotensină II. Compușii descriși în următoarele exemple au fost testați în aceste experimente și au avut activitatea prezentată.

Test de legare a celulelor atașate ET_{A/B}.

Celule CHO-K1 exprimând fie receptorul uman pentru endotelină A sau endotelină B s-a cultivat în mediu Ham's F12 (Gibco/BRL, Grand Island, NY) cu ser de bovină fetal 10% (Hyclone), suplimentat cu 300 μg/ml Geneticin (G-418 Gibco BRL Products, Grand Island, NY) s-au menținut la 37°C cu 5% CO₂ într-un incubator cu umiditate. Cu 24 h înainte de testare, celulele s-au tratat cu 0,25% tripsină-EDTA și s-au însămânțat în plăci de cultură de țesut Falcon, cu 96 cavități, la o densitate de $1,8 \times 10^4$ celule/cavitate (monostratul trebuie să atingă confluența de 80-90% pe zi de testare).

În testul de legare a celulelor atașate, mediul de cultură a fost aspirat din fiecare cavitate și monostraturile au fost spălate cu 50 μl de PBS (fără Mg, Ca). Testul de legare s-a realizat într-un volum total de 125 μl constând din tampon de testare (50 mM Tris, pH 7,4, incluzând 1% BSA și 2 μM fosforoamidon) și 25 μl de fie ET-1 500 nM (pentru a defini legarea nespecifică) fie de medicament de testare. Reacția a fost inițiată prin adăugarea de 25 μl de [¹²⁵I]-ET-1 0,25 nM (New England Nuclear). Incubarea s-a efectuat cu o scuturare orbitală ușoară, la 4°C, atingând echilibrul la 4 ore. Reacția a fost terminată prin aspirarea tamponului de reacție și cu două spălări consecutive cu PBS rece (fără Mg, Ca). Celulele s-au disociat prin adăugare de 100 μl de soluție NaOH 0,5N, urmată de incubare timp de 40 minute. Probele au fost apoi transferate din formatul de 96 cavități în tuburi pentru numărare într-un dispozitiv de numărare Cobra gamma (Packard). Datele s-au analizat cu o curbă într-un program pe palier Sigma.

Test de legare RASMC

Testele au fost realizate într-un volum total de 250 μl în plăci de microtitrare cu 96 cavități. Amestecul de incubare a conținut 50 μl [¹²⁵I]-Sar-Ile-angiotensină II (0,2 nM), 25 μl de medicament dizolvat în DMSO sau angiotensină II (1 μM) pentru a defini legarea nespecifică. Legarea la celulele mușchilor netezi aortici de șobolan (RASMCs) a fost

realizată în mediu RPMI (Gibco BRL Products, Grand Island, NY) cu conținut de BSA 0,1% timp de 2 ore la temperatura camerei cu scuturare continuă. Radioligandul nelegat a fost spălat din cavități. Celulele RASMC cu radioligand legat sunt lizate cu Triton X 1% și BSA 0,1% în apă distilată, timp de 15 minute, la temperatura camerei, cu scuturare continuă. Soluția din fiecare cavitate a fost transferată în tuburi și plasată într-un numărător gamma.

Compușii preferați care intră în scopul acestei invenții sunt compuși care au o concentrație IC_{50} mai mică decât 5 micromolar față de fiecare sau împreună [125]I-Sar-Ile-angiotensină II sau [125]I-ET-1, ideal față de ambii liganzi. Compușii mai preferați care sunt incluși în prezenta invenție sunt compușii care au o concentrație IC_{50} mai mică decât 1 micromolar față de fiecare sau împreună [125]I-Sar-Ile-angiotensină II sau [125]I-ET-1, ideal față de ambii liganzi.

Toate documentele citate în prezenta descriere sunt încorporate aici ca referințe bibliografice.

Următoarele exemple ilustrează variantele de realizare ale prezentei invenții, dar nu se intenționează să limiteze scopul revendicărilor. Abrevierile folosite aici sunt definite mai jos. Compușii din exemple sunt identificați prin exemplu și etapă în care aceștia sunt preparați (de exemplu, "1A" desemnează compusul din titlu al etapei A a exemplului 1) sau prin exemplul numai în care compusul este compusul din titlu al exemplului (de exemplu, "4" denotă compusul din titlu al exemplului 4). Compușii preparați pentru utilizare ca intermediari sintetici sunt identificați prin număr de Preparare și etapă în care aceștia apar, prefațați prin litera "P". De exemplu, "P1A" denotă compusul generat în etapa A a preparării 1, în timp ce "P1" denotă compusul din titlu al Preparării 1.

Abrevieri

Ac = acetyl

(S)-BINAP = (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

BOC = tert-butoxicarbonil

n-Bu = N-butyl

BSA = albumină de ser de bovină

CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol

z = zile

DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă

DIBAL-H = hidrură de diizobutilaluminu

DMF = N,N-dimetilformamidă

DMSO = dimetilsulfoxid

EDCI = clorhidrat de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimidă

EDTA = Acid etilendiaminotetraacetic

eq = echivalenți

Et = etil

ET = endotelină

ET-1 = endotelină-1

EtOAc = acetat de etil

EtOH = etanol

h = ore

Me = metil

MEM = metoxietoximetil

MeOH = metanol

min = minute

pt = punct topire

Ms = metansulfonil

NBS = N-bromosuccinimidă

PBS = fosfat tamponat salin

Ph = fenil

n-Pr = n-propil

SEM = 2-(trimetilsililoxi)etoximetil

Sare Rochelle = tartrat de sodiu și potasiu tetrahidrat

TC = temperatura camerei

TFA = acid trifluoroacetic

THF = tetrahidrofuran

Metode generale

Următoarele metode generale sunt dezvăluite în preparări și exemple.

Metoda generală 1 : Cuplarea Suzuki a arilbromurilor cu acizi arilborici



R = H, alchil

O soluție de 1,0 eq de acid arilboric (sau ester) și arilbromura corespunzătoare (1 eq) în toluen : etanol 2 : 1 (concentrație 0,1 M pentru fiecare reactiv) a fost pulverizată cu azot, timp de 15 minute. S-au adăugat tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (0,05 eq) și soluție apoasă 2M de carbonat de sodiu și amestecul a fost încălzit la 85°C timp de 3 h, sub atmosferă de azot. Amestecul s-a răcit și s-au adăugat acetat de etil și apă. Stratul organic a fost spălat o dată cu soluție apoasă saturată de carbonat de sodiu, s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant și s-a obținut produsul biaril.

Acizi arilborici utilizați : acid [2-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)](2-metoxietoxi)-metil]amino]-sulfonil]fenil]boric (sau compusul corespunzător SEM protejat, din care ambii s-au preparat așa cum s-a descris în brevetul US nr. 5612359); acid [2-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)](2-metoxietoxi)-metil]amino]-sulfonil]fenil]boric (preparat așa cum s-a descris în brevet US nr. 5612359 și cerere de brevet US nr. 09/013952); acid [2-(N-terț-butilsulfamoil(fenil)]boric (preparat conform cu Chang L. L. ș.a., J. Med. Chem., 38, 3741-3758 (1995)).

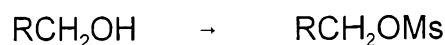
Esterul arilboric utilizat: N-[(2-metoxietoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzensulfonamidă (preparată așa cum s-a descris în WO 97/29747).

Metoda generală 2 : Transformarea alcoolilor primari în alchilbromuri



La o soluție 0,2 M de alcool în DMF, la 0°C, s-a adăugat tetrabromură de carbon (1,5 eq) urmată de trifenilfosfină (1,5 eq). Amestecul s-a agitat la 0°C, timp de 4 h, s-a diluat cu 10 părți hexani/acetat de etil 2 : 1 și s-a spălat cu apă și cu saramură. Soluția s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se produsul de alchilbromură.

Metoda generală 3 : Transformarea alcoolilor primari în metansulfonați de alchil



La o soluție 0,15 M de alcool în diclorometan, la 0°C, s-a adăugat N,N-

diizopropiletilamină (1,5 eq) urmată de clorură de metansulfonil (1,1 eq). Amestecul s-a agitat la 0°C, timp de 1 h până la 3h și a fost apoi tratat cu soluție apoasă 10% de diacidsulfat de potasiu. Stratul apos s-a extras o dată cu diclorometan și straturile organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat, obținându-se metansulfonat de alchil brut.

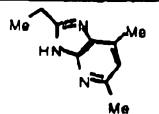
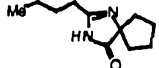
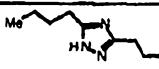
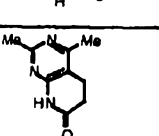
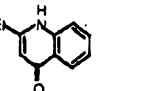
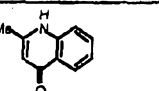
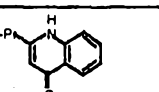
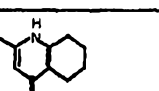
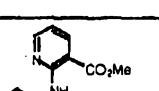
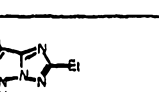
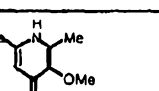
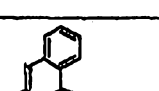
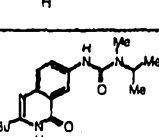
Metoda generală 4 : Alchilarea heterocicliilor sau alcoolilor alifatici



X = Br, OMs

S-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 1,2 eq), la 0°C, la o soluție 1,0 M sau suspensie de heterociclu corespunzător sau alcool (1,5 eq) în DMF. Amestecul este lăsat să se încălzească la temperatura camerei, s-a agitat timp de 20 min și a fost apoi răcit din nou la 0°C. La amestecul de heterocicli s-a adăugat o soluție de alchilbromură corespunzătoare sau metansulfonat de alchil (1,0 eq) într-o cantitate minimală de DMF. Amestecul rezultat s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16-24 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și s-a spălat cu apă și cu saramură. Stratul organic a fost uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel cu hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se produsul de alchilare.

Heterociclii utilizati:

	2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	Senanayake, C. H., et. al. <i>Heterocycles</i> 1996 , 42, 821-830.
	2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona	Bernhart, C. A., et. al. <i>J. Med. Chem.</i> , 1993 , 36, 3371-3380.
	3,5-di-n-butil-1,2,4-triazol	Reitz, D.B., et al. <i>Biorganic & Medicinal chemistry Letters</i> , 1994 , 4(1), 99-104
	2-propil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona	Bernhart, C. A., et. al. <i>J. Med. Chem.</i> , 1993 , 36, 3371-3380.
	7-oxo-2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina	Hullar, T. L.; French, W. C. <i>J. Med. Chem.</i> , 1969 , 12, 424-426.
	2-etil-4(1H)-chinolona	Bradbury, R.H.; et. al. <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 4027-4038.
	2-metil-4(1H)-chinolona	disponibil comercial
	2-propil-4(1H)-chinolona	Bradbury, R.H.; et. al. <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 4027-4038.
	2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4(1H)-chinolona	Bradbury, R.H.; et. al. <i>J. Med. Chem.</i> 1993 , 36, 1245-1254.
	metil-2-(N-propilamino)piridina-3-carboxilat	De, B.; et. al. <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 3714-3717
	2,7-dietil-5H-pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol	U.S, Patent No. 5,475,114
	3-metoxi-2,6-dimetil-4(4H)-piridinona	Voss, G.; et. al. <i>Liebigs Ann Chem.</i> 1982 , 1466-1477
	2-butil-4(3H)-chinazolinona	Allen, E. C. ; et. al <i>Biorganic & Medicinal Chemistry Let.</i> 1993 , 3(6), 1293-1298
	N-(2-butil-3,4-dihidro-4-oxo-6-chinazolinolina)-N'-izopropil-N'-metiluree	Laszlo, S. E.; et al <i>Biorganic & Medicinal Chemistry Let.</i> 1993 , 3(6), 1299-1304

Metoda generală 5 : Aminarea reductivă



La un amestec de aldehydă aromatică (1,0 eq) și o amină primară (1,2 eq) în diclorometan (aldehydă de 0,1 M concentrație) s-au adăugat site moleculare 4 Å (5 g per mmol aldehydă). [Alternativ, un clorhidrat de amină primară (1,2 eq) și trietilamină (1,2 eq) pot fi substituiți pentru amina primară fără bază]. Amestecul a fost agitat puternic timp de 1 h, după care s-a adăugat triacetoxiborohidruură de sodiu (1,5 eq). Amestecul a fost agitat puternic la temperatura camerei, în timp ce decurgerea reacției a fost monitorizată prin HPLC. Dacă reacția nu a fost completă în câteva ore, s-a adăugat triacetoxiborohidruură de sodiu (1,0 eq) și monitorizarea a fost continuată. Când reacția a fost completă, amestecul a fost filtrat prin celită, s-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu la filtrat și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au evaporat. Reziduul brut a fost utilizat fără altă purificare.

În general, aminarea reductivă cu acid 4-aminobutanoic a condus la un produs lactamic. În câteva cazuri, ciclizarea a fost inițiată prin tratarea unei soluții 0,1 M de produs de aminoacid brut în diclorometan, cu 1,0 eq de diizopropilcarbodiimidă timp de 1 h, la temperatura camerei.

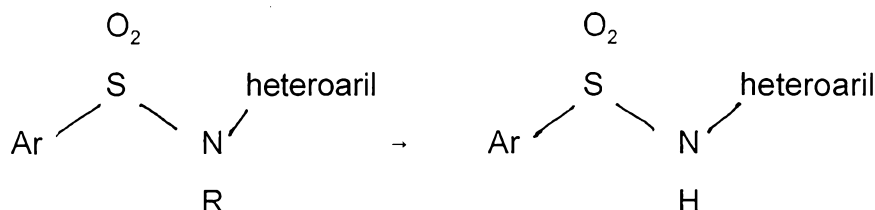
Metoda generală 6 : Acilarea aminei



R = H, alchil

O soluție 0,15 M de amină primară sau secundară (1,0 eq) și N,N-diizopropiletilamină (2,0 eq) în diclorometan s-a tratat, la temperatura camerei, cu o acilclorură (1,5 eq). După 1,5 h, s-a adăugat metanol (10 eq), urmat de soluție apoasă de carbonat de sodiu. Stratul apos a fost extras cu diclorometan și extractele organice s-au reunit, s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel cu hexani/acetat de etil ca eluant, pentru a se obține produsul de amidă terțiară.

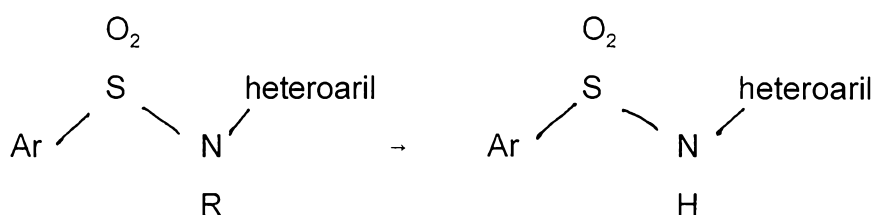
Metoda generală 7 : Hidroliza grupărilor de protecție SEM sau MEM sulfonamidă
utilizând acid clorhidric/etanol



R = MEM, SEM

La o soluție 0,1M de N-heteroaril sulfonamidă protejată cu SEM sau MEM , într-un volum de EtOH 95% s-a adăugat un volum egal de soluție apoasă 6N de HCl și soluția rezultată s-a încălzit la reflux, timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a concentrat și pH-ul soluției a fost corectat la 8 utilizând soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. Acesta s-a reacidulat apoi la pH 5 cu acid acetic glacial. Amestecul a fost extras cu trei porțiuni de acetat de etil. Extractele organice reunite s-au spălat cu apă și cu soluție salină, s-au scut peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, în fază reversă sau prin cromatografie pe silicagel utilizând cloroform/metanol sau hexani/acetona ca eluant.

Metoda Generală 8 : Hidroliza grupărilor de protecție SEM sau MEM sulfonamidă
utilizând acid clorhidric în dioxan/alcool

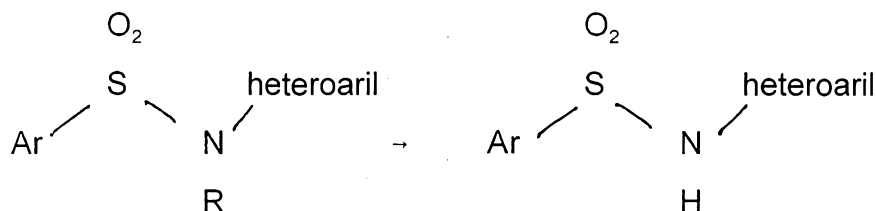


R = MEM, SEM

O soluție de N-heteroaril sulfonamidă protejată cu SEM sau MEM , într-un volum de metanol sau etanol absolut s-a tratat cu două volume de soluție apoasă 4N de acid clorhidric/dioxan (substratul final a prezentat o concentrație de 0,05 M). Soluția rezultată s-a încălzit la 55°C , timp de 16 h și apoi s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, în fază reversă sau prin extracție cu acetat de etil din soluție apoasă de fosfat

de potasiu, adusă la pH 5-6, urmată de cromatografie pe silicagel.

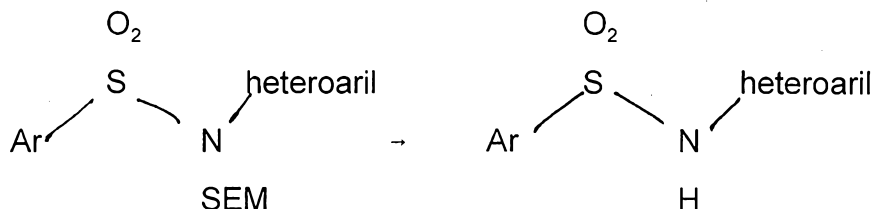
Metoda Generală 9 : Clivarea grupărilor de protecție SEM sau MEM sulfonamidă
utilizând iodură de trimetilsilil



R = MEM, SEM

La o soluție 0,1 M de N-heteroaril sulfonamidă protejată cu SEM sau MEM , în acetonitril s-a adăugat clorură de trimetilsilil (8 eq), urmată de iodură de sodiu (8 eq). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min și apoi s-a turnat în apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție saturată de sulfat de sodiu și cu soluție salină și apoi s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, în fază reversă sau prin cromatografie pe silicagel.

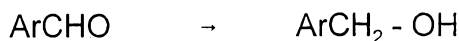
Metoda Generală 10 : Clivarea grupărilor de protecție SEM sulfonamidă utilizând
fluorură de tetrabutilamoniu



La o soluție 0,05 M de N-heteroaril sulfonamidă protejată cu SEM , în THF s-au adăugat site moleculare 4 Å , proaspăt activate (20 g per mmol de sulfonamidă), urmată de fluorură de tetrabutilamoniu (soluție 1,0 M în THF 3 eq). Amestecul s-a încălzit la 55°C timp de 1-2 h, apoi s-a răcit și s-a filtrat prin celită. Turta de pe filtru s-a clătit cu metanol, apoi s-a adăugat soluție apoasă de fosfat diacid de potasiu la filtrat și amestecul s-a concentrat parțial. Reziduul s-a adus la pH 4-5, utilizând soluție diluată de acid clorhidric și amestecul s-a extras cu două porțiuni de acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC

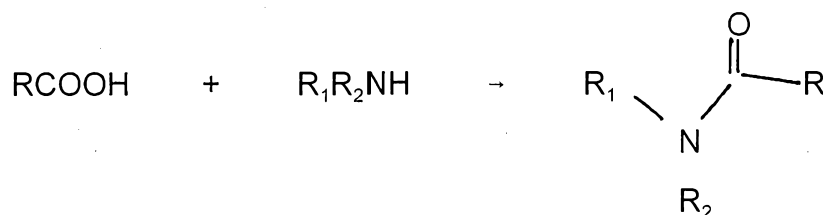
preparativă, în fază reversă sau prin cromatografie pe silicagel.

Metoda Generală 11 : Reducerea arilaldehidelor la alcooli benzilici utilizând borohidru
de sodiu



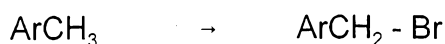
S-a adăugat borohidru de sodiu (0,5 eq) la 0°C, la o soluție 0,2 M de aldehydă aromatică, în etanol sau metanol absolut. Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1-2 h. S-a adăugat soluție apoasă de fosfat diacid de potasiu (sau soluție diluată de acid clorhidric) și amestecul s-a agitat încă 15 min. Amestecul a fost parțial concentrat și reziduul s-a distribuit între acetat de etil și apă. Stratul apos s-a extras de două ori cu acetat de etil și extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Alcoolul benzilic brut a fost utilizat direct sau s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

Metoda Generală 12 : Formarea amidei utilizând 1,1'-carbonildiimidazol



S-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (2,0 eq) la o soluție sau suspensie 0,1 M de acid carboxilic corespunzător (1,0 eq) în THF. Amestecul s-a încălzit la 50°C timp de 1 h, apoi a fost răcit la temperatura camerei. S-a adăugat apoi o amină adecvată (5-10 eq) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h. S-au adăugat acetat de etil și soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, în fază reversă sau prin cromatografie pe silicagel.

Metoda Generală 13 : Bromurarea benzilică utilizând N-bromosuccinimidă



La o soluție 0,4 M de compus aromatic metil-substituit în tetraclorură de carbon s-a

adăugat N-bromosuccinimidă (1,05 eq) și peroxid de benzoil (0,03 eq) și amestecul s-a încălzit la reflux timp de 8-16 h. Amestecul s-a răcit și s-a filtrat și filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin triturare cu hexani/acetat de etil 3 : 1 sau prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se produsul monobromurat.

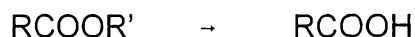
Metoda Generală 14 : Reducerea unui nitril aromatic la o aldehidă aromatică utilizând

DIBAL-H



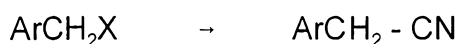
S-a adăugat DIBAL-H (soluție 1,5 M în toluen, 1,5 eq) prin picurare, la 0°C, la o soluție 0,5 M de nitril aromatic (1,0 eq) în toluen sau toluen/diclorometan 9 : 1. Soluția s-a agitat la 0°C timp de 1-4 h și s-a tratat apoi cu metanol în exces. După 15 min, s-a adăugat soluție 2N de acid clorhidric și amestecul s-a agitat puternic timp de încă 15 min. Straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat, obținându-se aldehida brută, care s-a folosit ca atare sau s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

Metoda Generală 15 : Hidroliza esterului utilizând hidroxid de litiu



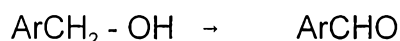
O soluție 0,25 M de ester alchilic în THF/apă 1:1 s-a tratat cu hidrat de hidroxid de litiu (1,5 eq) la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat timp de 8 - 16 h și apoi s-a acidulat cu soluție diluată de acid clorhidric. Produsul a fost fie izolat prin filtrare directă din amestecul de reacție fie prin extracție cu acetat de etil, urmată de uscarea straturilor organice cu sulfat de sodiu, concentrare și cromatografie pe silicagel, utilizând metanol/cloroform sau hexani/acetona ca eluant.

Metoda Generală 16 : Deplasarea unei bromuri sau mezilat benzilici cu cianură



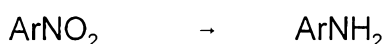
S-a adăugat cianură de sodiu (1,2 eq) , la temperatura camerei, la o soluție 1,0 M de bromură sau mezilat de benzil, în DMF. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a porționat în soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel cu hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se produsul nitril.

Metoda Generală 17 : Oxidarea Swern a unui alcool benzilic la o aldehydă aromatică



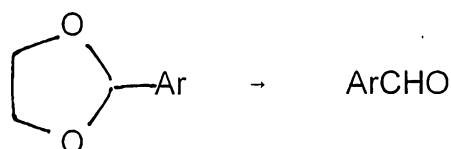
S-a adăugat clorură de oxalil (1,5 eq) , prin picurare, la o soluție de DMSO (2,0 eq) în diclorometan, la -78°C. După 5 min, s-a adăugat o soluție de substrat de alcool benzilic (1,0 eq) în diclorometan și amestecul (concentrație 0,2 M finală a substratului) s-a agitat la -78°C timp de 15 min. S-a adăugat trietilamină (4,0 eq) și amestecul s-a agitat și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. S-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu o porțiune de diclorometan. Straturile organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

Metoda generală 18 : Reducerea unei grupări nitro aromatice la o amină aromatică utilizând dihidrat de clorură de staniu (II)



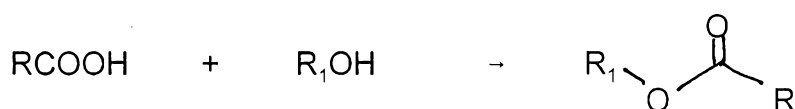
S-a adăugat dihidrat de clorură de staniu (II) (4,0 eq) la o soluție 0,05 M de compus nitro aromatic în acetat de etil și amestecul rezultat s-a încălzit la 70°C, timp de 45 min. Amestecul s-a răcit, s-a adăugat soluție apoasă pe jumătate saturată de carbonat de sodiu și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras o dată cu acetat de etil și straturile organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se produsul de amină aromatică.

Metoda Generală 19 : Hidroliza unui 2-aril-1,3-dioxolan la o aldehydă aromatică



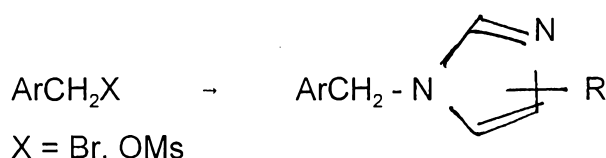
O soluție 0,2 M de 2-aril-1,3-dioxolan (1,0 eq) în THF s-a tratat cu soluție 1N de acid clorhidric (1,5 eq) și soluția rezultată s-a încălzit la 55°C timp de 16 h. Amestecul s-a răcit și s-a neutralizat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, apoi s-a extras cu trei porțiuni de acetat de etil. Straturile organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat și aldehida brută s-a utilizat direct fără altă purificare.

Metoda Generală 20 : Formare de ester utilizând 1,1'-carbonildiimidazol și DBU



S-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (2,0 eq) la o soluție 0,1 M sau suspensie de acid carboxilic corespunzător (1,0 eq) în THF. Amestecul s-a încălzit la 50°C, timp de 1 h. A fost adăugat apoi un alcool corespunzător (3,0 eq) urmat de DBU (3,0 eq). Amestecul s-a încălzit la 50°C timp de 16 h și apoi a fost răcit. S-au adăugat acetat de etil și soluție apoasă 35% de acid citric și stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă în fază reversă sau prin cromatografie pe silicagel.

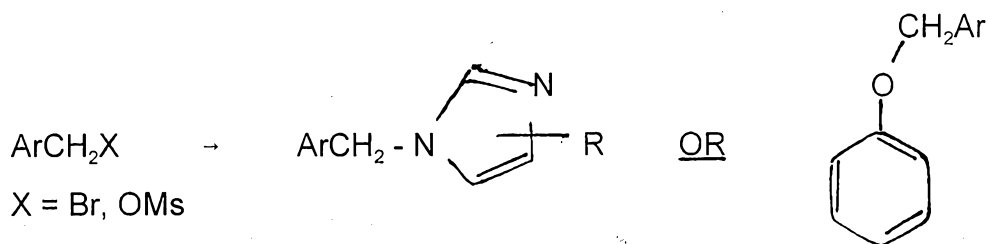
Metoda Generală 21 : Alchilarea prin transfer de fază a imidazolilor



O soluție de imidazol corespunzător (0,1 M) în toluen s-a tratat cu soluție apoasă 50% de hidroxid de sodiu (0,5 ml per mmol imidazol), sulfat acid de tetrabutilamoniu (0,05 eq) și alchilbromură sau mezilat de benzil corespunzătoare (0,95 eq). Amestecul s-a agitat puternic la 40°C timp de 24 h și apoi s-a răcit și s-a filtrat. S-a adăugat apă și stratul apos s-a extras cu două porțiuni de acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat, obținându-se produsul brut, care a fost fie purificat prin

cromatografie fie s-a folosit ca atare. Imidazolul utilizat : 2-propil-4,5,6,7-tetrahidro-8-oxocicloheptimidazol (Yanagisawa, T., ș.a., Biorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 1559-1564).

Metoda Generală 22 : Alchilarea imidazolului sau fenolului



O soluție de imidazol corespunzător (0,5 M) în DMF s-a tratat cu carbonat de potasiu (2,0 eq) și o alchilbromură sau mezilat benzilici (1,0 eq) la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 până la 24 h. Solventul a fost evaporat și reziduul s-a distribuit între acetat de etil și apă . Stratul de acetat de etil s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat obținându-se produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel sau s-a folosit așa brut. Când s-au obținut amestecuri de produși de N-1 și N-3 alchilare, regiochimismul alchilării s-a determinat prin spectroscopie NOESY.

Imidazoli utilizați:

	2-n-butyl-4-cloro-5-formilimidazol	Watson S.P. Synth. Comm., 1992, 22, 2971-2977
	2-n-propil-4-etilimidazol-5-carboxilat de etil	Carini D.J., WO 92/00977
	2-n-propil-4-cloro-5-formilimidazol	Watson S.P. Synth. Comm., 1992, 22, 2971-2977

Metoda Generală 23 : Clivarea grupărilor de protecție SEM sulfonamidă utilizând fluorură de cesiu



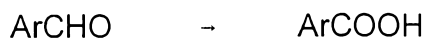
La o soluție 0,05 M de N-heteroarilsulfonamidă SEM-protejată în DMF s-a adăugat fluorură de cesiu (5,0 eq) și amestecul rezultat s-a încălzit la 130°C timp de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit și solventul s-a evaporat. S-a adăugat soluție apoasă de fosfat diacid de potasiu (pH 4-5) și amestecul s-a extras cu trei porțiuni de acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă sau prin cromatografie pe silicagel.

Metoda Generală 24 : Sulfonilarea aminelor aromatice



La o soluție 0,1 M de amină aromatică (1,0 eq) în diclorometan, la -30°C, s-a adăugat trietilamină (2,6 eq), urmată de clorură de sulfonyl (1,4 eq). Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, timp de peste 3 h. S-a adăugat soluție apoasă de bisulfat de sodiu (pH final 5) și stratul apos s-a extras cu diclorometan. Extractele organice reunite s-au spălat cu apă și cu soluție salină și apoi s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând diclorometan/metanol ca eluant.

Metoda Generală 25 : Oxidarea aldehydelor aromatice la acizi carboxilici



O soluție 0,1 M de aldehydă aromatică în THF/apă 1 : 1 s-a tratat la 0°C cu acid sulfamic (1,5 eq) și clorit de sodiu (1,5 eq). După 1 h s-a adăugat soluție apoasă de bisulfat de potasiu și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Extractele organice reunite s-au spălat cu soluție salină și apoi s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat,

obținându-se acidul carboxilic brut, care s-a utilizat fără altă purificare.

Procedeu general : Purificarea prin cromatografie prin schimb anionic

Cromatografia prin schimb anionic s-a realizat pe cartușuri Varian SAX (formă de acetat, 1,5-3g) sau pe cartușuri de la United Chemical Technologies CUQAX13M6-AC (formă acetat, 3 g). După o clătire cu metanol, cartușul a fost încărcat cu o soluție în diclorometan de produs brut. Prin eluția impurităților cu diclorometan, urmată de eluția produsului dorit cu TFA 1-3% în diclorometan sau diclorometan/metanol, s-a obținut produsul purificat.

Procedeu general : Purificarea prin HPLC preparativă în fază reversă

HPLC preparativă în fază reversă s-a realizat cu cromatografe lichide Shimadzu 8A utilizând coloane YMC S5 ODS (20 x 100, 20 x 250 sau 30 x 250 mm). Eluția în gradienti s-a realizat cu amestecuri metanol/apă în prezența a 0,1% TFA. În unele cazuri un produs eluat ca sare TFA a fost în continuare transformat în baza liberă corespunzătoare prin extracție din soluție apoasă de bicarbonat de sodiu sau soluție de carbonat de sodiu.

Metode analitice HPLC utilizate în caracterizarea exemplurilor

HPLC analitică s-a realizat pe cromatografe lichide Shimadzu LC10AS folosind următoarele metode :

A. Gradient linear de solvent B de 0 până la 100%, timp de peste 4 min, cu 1 min menținut la 100% B;

Vizualizare UV la 220 nm

Coloană : YMC S5 ODS Ballistic 4,6 x 50 mm

Viteză de curgere : 4 ml/min

Solvent A : acid trifluoroacetic 0,1%, apă 90%, metanol 10%

Solvent B : acid trifluoroacetic 0,1%, metanol 90%, apă 10%

B. Gradient linear de solvent B de 0 până la 100%, timp de peste 30 min, cu 5 min menținut la 100% B;

Vizualizare UV la 254 nm

Coloană : YMC S5 ODS 6 x 150 mm

Viteză de curgere : 1,5 ml/min

Solvent A : acid fosforic 0,2%, apă 90%, metanol 10%

Solvent B : acid fosforic 0,2%, metanol 90%, apă 10%

C. Gradient linear de solvent B de 0 până la 100%, timp de peste 4 min, cu 1 min menținut la 100% B;

Vizualizare UV la 220 nm

Coloană : YMC S5 ODS Ballistic 4,6 x 50 mm

Viteză de curgere : 4 ml/min

Solvent A : acid fosforic 0,2%, apă 90%, metanol 10%

Solvent B : acid fosforic 0,1%, metanol 90%, apă 10%

D. Gradient linear de solvent B de 45 până la 100%, timp de peste 2 min, cu 1 min menținut la 100% B;

Vizualizare UV la 220 nm

Coloană : Phenomenex Primesphere 4,6 x 30 mm

Viteză de curgere : 5 ml/min

Solvent A : acid fosforic 0,2%, apă 90%, metanol 10%

Solvent B : acid fosforic 0,1%, metanol 90%, apă 10%

E. Aceleași condiții ca (B), dar cu un gradient linear de 40 până la 100% solvent B timp de peste 5 min , cu menținere timp de 5 min la 100% B

F. Aceleași condiții ca (B), dar cu un gradient linear de 70 până la 100% solvent B timp de peste 30 min, cu menținere timp de 5 min la 100% B

G. Aceleași condiții ca (D), dar cu un gradient linear de 40 până la 100% solvent B timp de peste 2 min, cu menținere timp de 1 min la 100% B

H. Gradient linear de 0 până la 100% solvent B timp de peste 2 min, cu menținere timp de 1 min la 100% B;

Vizualizare UV la 220 nm

Coloană : Phenomenex Primesphere 4,6 x 30 mm

Viteză de curgere : 5 ml/min

Solvent A : acid trifluoroacetic 0,1%, apă 90%, metanol 10%

Solvent B : acid trifluoroacetic 0,1%, metanol 90%, apă 10%

I. Aceleași condiții ca (B), dar cu un gradient linear de la 50 la 100% solvent B timp de peste 30 min, cu menținere timp de 5 min la 100% B

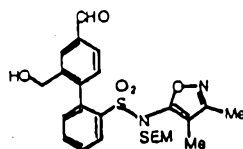
J. Aceleași condiții ca (C), dar cu un gradient linear de la 0 la 100% solvent B timp de peste 8 min, cu menținere timp de 1 min la 100% B

K. Aceleași condiții ca (D), dar cu un gradient linear de la 0 la 100% solvent B timp de peste 2 min, cu menținere timp de 1 min la 100% B

Preparări

Prepararea 1:

N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-(hidroximetil)-N-[(2-trimetilsiloxi)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(bromometil)benzonitril

Produsul a fost preparat conform Metodei Generale 13 plecând de la 12,0 g de 4-bromo-3-metilbenzonitril. Purificarea parțială a produsului brut s-a realizat prin triturare cu hexani/acetat de etil 3 : 1, obținându-se 7,3 g de produs solid galben deschis, care era contaminat cu aproximativ 20 moli% de material inițial.

B. 4-Bromo-3-(acetoximetil)benzonitril

Un amestec de **P1A** (7,3 g), acetat de potasiu (3,4 g) și DMF (10 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. S-a adăugat acetat de etil și amestecul s-a spălat cu patru porțiuni de apă, urmată de o porțiune de soluție salină. Stratul de acetat de etil s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul solid a fost parțial purificat prin cristalizare din acetat de etil, obținându-se 4,5 g de produs solid galben deschis.

C. 4-Bromo-3-(hidroximetil)benzaldehydă

P1B (4,4 g) s-a tratat cu DIBAL-H conform Metodei Generale 14, utilizând 3,5 eq

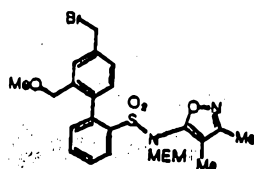
de agent de reducere, nu mai puțin de 1,5 eq. Produsul brut a fost un ulei portocaliu (4,8 g), caracterizat prin ^1H RMN a fi aproximativ de 75% pur în greutate.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-(hidroximetil)-N-[(2-trimetilsiloxi)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

P1C (4,7 g) a fost supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1, obținându-se 7,6 g de produs sub formă de ulei portocaliu, urmând cromatografie pe silicagel (hexani/acetat de etil 2 : 1 ca eluant).

Prepararea 2:

N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-bromometil-2'-(metoximetil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(bromometil)benzonitril

Produsul a fost preparat conform Metodei Generale 13 plecând de la 19,6 g 4-bromo-3-metilbenzonitril. După răcire, amestecul s-a filtrat și filtratul a fost spălat cu H_2O și cu soluție salină, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 100:3 și apoi 100:10 pentru a se obține **P2A** (16 g, 58%); $R_f = 0,15$, silicagel, hexan/EtOAc 10:1.

B. 4-Bromo-3-(metoximetil)benzonitril

La o soluție de **P2A** (6,95 g, 25,28 mmoli) în 10 ml DMF, s-a adăugat prin picurare, NaOMe (25% în greutate în MeOH, 6,94 ml, 30,3 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h. S-au adăugat acetat de etil (100 ml) și hexani (50 ml) și amestecul s-a spălat de două ori cu apă și o dată cu soluție salină. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 100:6 pentru a se obține **P2B** (4,70 g, 82%); $R_f = 0,5$, silicagel, hexan/EtOAc 5:1.

C. 4-Bromo-3-(metoximetil)benzaldehydă

P2B (7,0 g) s-a tratat cu DIBAL-H conform Metodei Generale 14, utilizând THF în loc de toluen ca solvent. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând 11 :1 hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se 6,2 g **P2C** sub formă de rășină incoloră; $R_f = 0,4$, silicagel, hexan/EtOAc 5:1.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-(metoximetil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

P2C (6,2 g) s-a supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1, obținându-se **P2D** sub formă de ulei, cu un randament de 83% după cromatografie pe silicagel.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-hidroximetil-2'-(metoximetil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

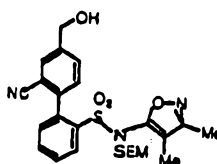
P2D (2,8 g) s-a redus cu borohidru de sodiu conform Metodei Generale 11, obținându-se 2,8 g **P2E**.

F. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-bromometil-2'-(metoximetil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

P2E (2,8 g) s-a tratat cu trifenilfosfină și tetrabromură de carbon conform Metodei Generale 2, obținându-se compusul din titlu (2,3 g) cu un randament de 72%.

Prepararea 3:

2'-Ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-(hidroximetil)-N-[(2-trimetilsiloxi)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-(Acetoximetil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-formil-N-[(2-trimetilsiloxi)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamid-acetoximă

S-a adăugat clorhidrat de hidroxilamină (1,13 g) la o soluție de 7,0 g **P4** în 20 ml piridină și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. S-a adăugat anhidridă acetică (5,1 ml) și amestecul s-a agitat timp de 1 h la temperatura camerei. S-a adăugat etanol (5 ml) și amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a preluat în

acetat de etil și s-a spălat de două ori cu soluție 0,1 N de acid clorhidric, de două ori cu soluție apoasă pe jumătate saturată de carbonat de sodiu și o dată cu soluție salină. Stratul de acetat de etil s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat obținându-se **P3A** sub formă de ulei portocaliu.

B. 4'-(Acetoximetil)-2'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[(2-trimetilsiloxi)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

P3A s-a dizolvat în 75 ml acetonitril, s-a adăugat DBU (4,0 ml) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 h. Amestecul a fost concentrat și reziduul s-a preluat în acetat de etil și s-a spălat de două ori cu soluție 0,1 N de acid clorhidric, apoi o dată cu soluție apoasă pe jumătate saturată de carbonat de sodiu. Stratul de acetat de etil s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat obținându-se **P3B** sub formă de ulei portocaliu.

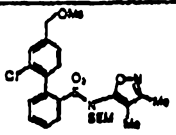
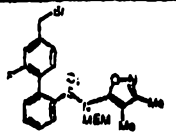
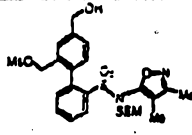
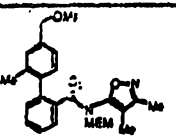
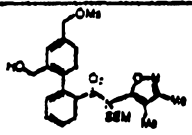
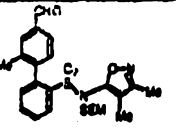
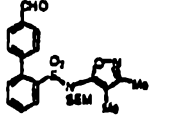
C. 2'-Ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-(hidroximetil)-N-[(2-trimetilsiloxi)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

P3B s-a dizolvat în 150 ml metanol, s-a adăugat carbonat de potasiu (1,5 g) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. S-a adăugat soluție 2N de acid clorhidric (5,5 ml) și amestecul s-a concentrat. Reziduul s-a preluat în acetat de etil și s-a porționat în soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. Stratul de acetat de etil s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se 5,7 g de produs din titlu, brut, care a fost utilizat fără altă purificare.

Preparările 4 până la 22 s-au realizat prin aplicarea Metodelor Generale și sunt prezentate în următorul tabel.

Preparari prin metode generale

Nr.	Structura	Denumire	Material initial	Material initial de referinta	Metode generale aplicate rand. %
P4		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-formil-4'-(hidroximetil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		Zhang, H./Y. et al., <i>Tetrahedron</i> , 1994, 50. 11339-11362.	19 (95); 1 (81)
P5		2'-Cloro-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		Casida, J. E.; Elliott, M.; Pullmann, D. A., EP 294229	1 (83)
P6		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-(trifluorometil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		DoAmaral, J. R.; French, F. A.; Blanz, E. J. Jr.; French, D. A. <i>J. Med. Chem.</i> 1971. 9, 862-866.	1 (11)
P7		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-N-[(2-metoxietoxi)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		Pine, S. H.; et. al. <i>J.</i> <i>Org. Chem.</i> 1971, 36, 984-91.	1 (77)
P8		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-fluoro-4'-formil-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		Palmer, C. J.; Casida, J. E.; Larkin, J. P. US Patent 5,061,726	1 (50)
P9		2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]sulfonil]-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-metanol metansulfonat	P6		11 (90); 3 (75)

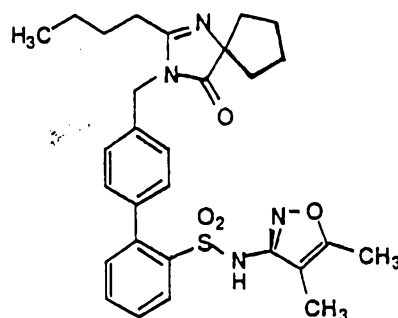
P1 0		2-Cloro-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[[2-(trimetilsilil)etoxil]metil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-metanol metansulfonat	P5		11 (90); 3 (83)
P1 1		4'-(Bromometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-fluoro-N-[(2-metoxietoxil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P8		11 (98); 2 (67)
P1 2		2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)[[2-(trimetilsilil)etoxil]metil]amino]sulfonil]-4-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-2-metanol metansulfonat	P1		3 (99); 11 (76)
P1 3		4'-[[Metansulfoniloxil]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[(2-metoxietoxil)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P7		11: 3 (62)
P1 4		2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)[[2-(trimetilsilil)etoxil]metil]amino]sulfonil]-2-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-4-metanol metansulfonat	P4		3 (90); 11 (35)
P1 5		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-metil-N-[(2-(trimetilsilil)etoxil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		Pine. S. H.; et. al. J. Org. Chem. 1971, 36, 984-91.	1 (52)
P1 6		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-N-[(2-(trimetilsilil)etoxil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	4-bromo-benzaldehyda		1 (67)

P1 7		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil N-[[2-metoxietoxi]metil] [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	4-bromo-benz-aldehida		1 (80)
P1 8		4'-Bromometil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P17		11,2 (80)
P1 9		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(metansulfoniloxi)metil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P16		11 (83); 3 (90)
P2 0		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2C		1 (72)
P2 1		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-formil-4'-(hidroximetil)-N-[[2-metoxietoxi]metil] [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		Zhang, H.-Y. et al., <i>Tetrahedron</i> , 1994, 50, 11339-11362.	19 (95); 1 (77)
P2 2		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[[2-metoxietoxi]metil]-2'-nitro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	4-bromo-3-nitro-toluen		13 (53); 4 (74); 1 (50)

Exemple

Exemplul 1

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazoli)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-(4,5-Dimetil-3-izoxazoli)-4'-(hidroximetil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Alcoolul 4-bromobenzilic (750 mg, 4,0 mmoli) a fost cuplat cu acid [2-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazoli)[(2-metoxietoxi)metil]amino]sulfonil]fenil]boronic (1,0 g, 2,7 mmoli) conform Metodei Generale 1. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 3:4 și s-a obținut compusul **1A** (730 mg, 66%) sub formă de rășină incoloră : $R_f = 0,26$, silicagel, hexan/EtOAc 2:3.

B. 4'-Bromometil-N-(4,5-dimetil-3-izoxazoli)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **1A** (730 mg, 1,64 mmoli) a fost transformat în bromura corespunzătoare, conform Metodei Generale 2. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 4:1 și s-a obținut compusul **1B** (750 mg, 90%) sub formă de rășină incoloră: $R_f = 0,66$, silicagel, hexan/EtOAc 1:1.

C. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazoli)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **1B** (255 mg, 0,5 mmoli) a reacționat cu clorhidrat de 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-onă, conform Metodei Generale 4. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 3:4 și s-a obținut compusul **1C** sub formă de rășină : $R_f = 0,32$, silicagel, hexan/EtOAc 1:1.

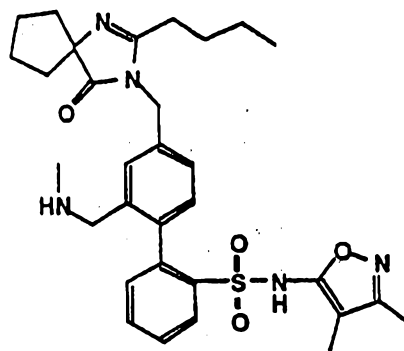
D. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **1C** a fost supus deprotejării conform Metodei Generale 7. Reziduul brut a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține compusul din titlu, sub formă de solid alb (130 mg, 49%, pentru 2 etape): punct topire 77-81 °C.

Analiză calculat pentru $C_{29}H_{34}N_4O_4S \cdot 1,0H_2O$: Calculat : C, 63,02; H, 6,57; N, 10,14; S, 5,80. Găsit : C, 62,75; H, 6,16; N, 9,85; S, 5,54.

Exemplul 2

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(metilamino)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-formil-benzonitril

La o soluție de 4-bromo-3-metilbenzonitril (14,0 g, 71,4 mmoli) în tetraclorură de carbon (200 ml), s-au adăugat N-bromosuccinimidă (13,98 g, 78,55 mmoli) și peroxid de benzoil (700 mg) și amestecul a fost încălzit la reflux timp de 8 h, în care timp soluția a fost iluminată cu o lampă solux. Amestecul a fost răcit și filtrat. Filtratul s-a concentrat până s-a obținut un solid galben deschis (21 g) care s-a utilizat în etapa următoare fără vreo altă purificare.

La o soluție de compus brut (21 g) obținută mai sus, în DMSO anhidru (30 ml), sub argon, s-a adăugat N-oxid de trimetilamină anhidru (6,97 g, preparată așa cum s-a descris în Soderquist ș.a., Tetrahedron Letters, 27, 3961 (1986)) și amestecul s-a agitat la 55 °C timp de 48 h. Amestecul a fost apoi răcit și s-a adăugat la gheață/apă (150 ml) și amestecul apos rezultat s-a extras cu EtOAc (3 x 100 ml). Extractele organice reunite s-au spălat o dată cu saramură (100 ml), s-au uscat și s-au evaporat. Reziduul a fost

cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/EtOAc 8:1, pentru a se obține compusul **2A** sub formă de solid alb (6,1 g, 47% pentru două etape).

B. 4'-Ciano-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **2A** (3,0 g, 14 mmoli) a fost supus la o cuplare Suzuki cu N-[(2-metoxietoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzensulfonamidă conform cu Metoda Generală 1. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel, utilizând hexan/EtOAc 2:1, pentru a se obține compusul **2B** (4,5 g, 68%) sub formă de rășină incoloră.

C. 4'-Ciano-2'-(N-metilaminometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

La compusul **2B** (2,2 g, 4,69 mmoli), s-au adăugat MeNH₂ (8,03 M în EtOH, 2,33 ml, 18,74 mmoli) și site moleculare 3Å în CH₂Cl₂ (47 ml), acid acetic galcial (1,13 g, 18,74 mmoli), urmate de NaB(AcO)₃H (3,98 g, 18,74 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte, s-a diluat cu EtOAc și s-a filtrat prin celită. Filtratul a fost spălat cu H₂O, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel, utilizând CH₂Cl₂/MeOH 100:5 și s-a obținut compusul **2C** (1,24 g, 55%) sub formă de rășină incoloră : R_f = 0,2, silicagel, CH₂Cl₂/MeOH 100:5.

D. 2'-(N-t-Butoxicarbonil-N-metilaminometil)-4'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

La amestecul format din compusul **2C** (1,3 g, 2,68 mmoli), trietilamină (434 mg, 4,3 mmoli) și 4-dimetilaminopiridină (33 mg, 0,27 mmoli) în THF (10 ml) s-a adăugat o soluție de dicarbonat de di-t-butil (703 mg, 3,22 mmoli) în THF (10 ml), prin picurare. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h. S-a adăugat soluție apoasă 10% de NH₄Cl și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele s-au spălat cu H₂O și cu soluție salină, s-au uscat și s-au concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 7:4 și s-a obținut compusul **2D** (1,1 g, 70%) sub formă de rășină incoloră : R_f = 0,57, silicagel, hexan/EtOAc 2:3.

E. 2'-(N-t-Butoxicarbonil-N-metilaminometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

La compusul **2D** (1,03 g, 1,76 mmoli) în THF (18 ml) s-a adăugat hidrură de diizobutilaluminu (1M în CH₂Cl₂, 5,29 ml, 5,29 mmoli), prin picurare. Amestecul de reacție

s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 h. S-a adăugat MeOH (20 ml) și amestecul s-a agitat timp de 20 min. Amestecul a fost apoi adăugat în H₂O și s-a extras cu EtOAc. Extractele reunite au fost spălate cu H₂O și cu soluție salină, s-au uscat și s-au concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 5:6 și s-a obținut compusul **2E** (325 mg, 31%) sub formă de rășină incoloră : R_f = 0,37, silicagel, hexan/EtOAc 1:1.

F. 2'-(N-t-Butoxicarbonil-N-metilaminometil)-4'-hidroximetil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **2E** a fost redus utilizând borohidru de sodiu conform cu Metoda Generală 11 pentru a se obține compusul **2F**, care s-a utilizat în etapa de reacție următoare fără purificare.

G. 4'-Bromometil-2'-(N-t-butoxicarbonil-N-metilaminometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **2F** a fost tratat cu tetrabromură de carbon și cu trifenilfosfină conform cu Metoda Generală 2 pentru a se obține compusul **2G** cu un randament de 78%.

H. 2'-(N-t-Butoxicarbonil-N-metilaminometil)-4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

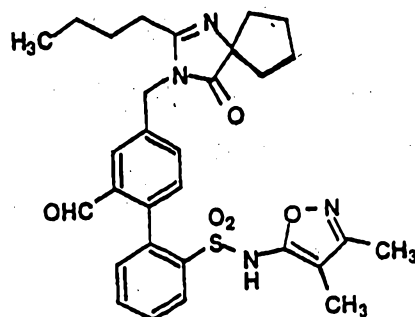
Compusul **2G** a fost tratat cu clorhidrat de 2-n-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-onă conform cu Metoda Generală 4 pentru a se obține compusul **2H** cu un randament de 79%.

I. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(metilamino)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **2H** (170 mg, 0,22 mmoli) a fost deprotejat conform Metodei Generale 7 obținându-se compusul din titlu cu un randament de 67% : R_f = 0,39, silicagel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1; punct topire 194-200°C; LRMS (m/z) 578 (MH⁺).

Exemplul 3

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-Ciano-2'-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Un amestec de compus **2B** (1,28 g, 2,73 mmoli), etilenglicol (1,69 g, 27,3 mmoli) și acid p-toluensulfonic (38 mg) în toluen (30 ml) s-a încălzit la 130°C timp de 5 h, în care timp a fost utilizat un separator Dean-Stark. După răcire, amestecul a fost diluat cu EtOAc. Lichidul organic a fost separat și spălat cu H₂O și cu soluție salină, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 5:4, obținându-se compusul **3A** (1,1 g, 79 g) sub formă de rășină incoloră : R_f = 0,57, silicagel, hexan/EtOAc 1:2.

B. 2'-(1,3-Dioxolan-2-il)-4'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

La compusul **3A** (1,1 g, 2,14 mmoli) în THF (21 ml) la 0°C s-a adăugat DIBAL-H (1M în CH₂Cl₂, 4,28 ml, 4,28 mmoli) prin picurare. Masa de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. S-a adăugat MeOH (20 ml) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 min. Amestecul s-a turnat în soluție 0,1N de HCl rece (150 ml), s-a scuțurat timp de 5 min și apoi s-a extras cu EtOAc/hexan 3:1. Extractele organice reunite s-au spălat cu H₂O și cu soluție salină, s-au uscat și s-au concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 3:4, obținându-se compusul **3B** (710 mg, 64%) sub formă de rășină incoloră : R_f = 0,45, silicagel, hexan/EtOAc 2:3.

C. 2'-(1,3-Dioxolan-2-il)-4'-hidroximetil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **3B** (710 mg, 1,4 mmoli) a fost supus reducerii cu borohidruă de sodiu conform Metodei Generale 11, obținându-se compusul **3C**, care s-a utilizat în următoarea etapă de reacție fără altă purificare.

D. 4'-Bromometil-2'-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **3C** a fost tratat cu tetrabromură de carbon și cu trifenilfosfină conform Metodei Generale 2. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexan/EtOAc 3:2, obținându-se compusul **3D** (750 mg, 94%) sub formă de rășină incoloră : $R_f = 0,74$, silicagel, hexan/EtOAc 1:2.

E. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil-2'-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

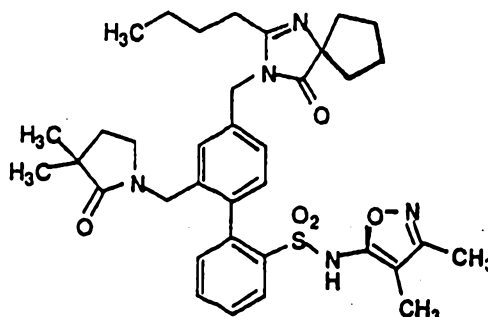
Compusul **3D** (750 mg, 1,3 mmoli) a fost tratat cu clorhidrat de 2-n-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-onă (387 mg, 1,68 mmoli) conform Metodei Generale 4. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1,7, obținându-se compusul **3E** (830 mg, 93%) sub formă de rășină : $R_f = 0,40$, silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:5.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)- [1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **3E** (830 mg, 1,20 mmoli) a fost supus deprotejării conform Metodei Generale 7. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:4, obținându-se compusul din titlu (480 mg, 72%) sub formă de rășină : $R_f = 0,16$, silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:5.

Exemplul 4

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil] [1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



La compusul **3F** (110 mg, 0,20 mmoli) în CH_2Cl_2 (4 ml) s-a adăugat clorhidrat de acid 4-amino-2,2-dimetilbutanoic (98 mg, 0,59 mmoli) [Scheinmann, ș.a., J.Chem.

Research (S) , 414-415 (1993)] și site moleculare 3Å, urmate de acid acetic glacial (35 mg, 0,59 mmoli) și apoi acetat de sodiu (48 mg, 0,59 mmoli). Amestecul s-a agitat timp de 8 minute și apoi s-a adăugat NaB(AcO)₃H (124 mg, 0,59 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h, s-a diluat cu EtOAc și s-a filtrat prin celită. Filtratul a fost spălat cu H₂O și cu soluție salină, s-a uscat și s-a concentrat. Acest material s-a dizolvat în CH₂Cl₂ (6 ml) și s-a adăugat 1,3-diizopropilcarbodiimidă (32 mg, 0,25 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h și s-a diluat cu CH₂Cl₂, s-a spălat cu H₂O și cu soluție salină, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține compusul din titlu sub formă de solid alb (40 mg, 31%, din două etape); punct topire 104-110°C. Analiză calculat pentru C₃₆H₄₅N₅O₅S • 0,8H₂O : Calculat : C, 64,13; H, 6,97; N, 10,39; S, 4,75. Găsit : C, 64,18; H, 6,60; N, 10,23; S, 4,50.

Exemplul 5

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă (Preparare alternativă pentru compusul 3F)

A. 2-[(2'-Bromo-5'-formil)fenil]-1,3-dioxolan

DIBAL-H (soluție 1,0M în toluen, 445 ml, 445 mmoli, 1,1 echivalenți) s-a adăugat timp de peste 30 minute la o soluție de 2-[(2'-bromo-5'-ciano)fenil]-1,3-dioxolan (103 g, 404 mmoli, 1,0 echivalenți) [Zhang H. -Y ș.a., Tetrahedron, 50, 11339-11362 (1994) în toluen (2,0 l), la -78°C. Soluția s-a lăsat să se încălzească la 0°C. După 1 oră, s-a adăugat o soluție de sare Rochelle (125 g) în apă (200 ml) și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat puternic timp de 16 h. Stratul organic s-a concentrat și reziduul s-a distribuit între acetat de etil (1 l) și soluție 1N de acid clorhidric (800 ml). Stratul organic s-a spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat (800 ml), s-a uscat peste sulfat de sodiu și apoi s-a concentrat obținându-se 70,5 g de compus **5A** brut, sub formă de solid galben, care s-a utilizat fără altă purificare.

B. 2-[(2'-Bromo-5'-hidroximetil)fenil]-1,3-dioxolan

S-a adăugat borohidruă de sodiu (3,66 g, 96,7 mmoli, 0,5 echivalenți) la o soluție de compus **5A** brut (49,7 g, aproximativ 193 mmoli, 1,0 echivalenți) în etanol absolut (1300 ml) la 0°C. După 2 ore, s-a adăugat o soluție apoasă 10% de fosfat diacid de sodiu (50 ml) și amestecul s-a agitat și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat, apoi s-a distribuit între acetat de etil (800 ml) și soluție apoasă

saturată de bicarbonat de sodiu (500 ml). Stratul organic a fost uscat peste sulfat de sodiu și apoi s-a concentrat obținându-se 49,0 g de compus **5B** brut, sub formă de ulei galben, care s-a utilizat fără altă purificare.

C. 2-[(2'-Bromo-5'-bromometil)fenil]-1,3-dioxolan

S-a adăugat trifenilfosfină (52,7, 199 mmoli), 1,05 echivalenți), în porțiuni, timp de peste 15 minute la o soluție de compus **5B** brut (49,0 g, aproximativ 189 mmoli, 1,0 echivalenți) și tetrabromură de carbon (69,0 g, 208 mmoli), 1,1 echivalenți) în THF la 0°C. După 2 ore, s-a adăugat soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (20 ml) și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost apoi concentrat. S-a adăugat eter (500 ml) și amestecul rezultat a fost filtrat. Filtratul s-a uscat peste sulfat de magneziu și s-a concentrat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (hexani/acetat de etil 8:1 ca eluant), obținându-se compusul **5C** sub formă de solid alb (31,1 g, 51% randament din 2-[(2'-bromo-5'-ciano)fenil]-1,3-dioxolan).

D. 2-(1,3-Dioxolan-2-il)-4-[(2-n-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-bromobenzen

S-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 9,65 g, 241 mmoli, 2,5 echivalenți), în porțiuni, timp de peste 15 minute la un amestec de clorhidrat de 2-n-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-onă (18,7 g, 96,5 mmoli, 1,0 echivalenți) în DMF (400 ml) la 0°C. Amestecul s-a agitat și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de peste 15 minute. La acest amestec s-a adăugat în jet subțire o soluție de compus **5C** (31,1 g, 96,5 mmoli), 1,0 echivalenți) în DMF (100 ml). După 14 ore, amestecul s-a concentrat în vacuum și s-a împărțit între acetat de etil (500 ml) și soluție apoasă 10% de fosfat diacid de sodiu (300 ml). Stratul organic a fost uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat obținându-se compus **5D** brut sub formă de ulei oranj (42,7 g), care s-a utilizat fără altă purificare.

E. 4-[(2-n-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2-formil-bromobenzen

O soluție de compus **5D** brut (6,0 g, aproximativ 13,6 mmoli, 1,0 echivalent) în THF (180 ml) și în soluție 1N de acid clorhidric (30 ml) s-a încălzit la 65°C timp de 1,5 ore. Amestecul s-a răcit și apoi s-a tratat cu soluție apoasă saturată de carbonat de sodiu (75 ml) și acetat de etil (200 ml). Stratul organic s-a îndepărtat și s-a uscat peste sulfat de sodiu, s-a concentrat și apoi s-a uscat în continuare azeotropic cu toluen, obținându-se compusul **5E** sub formă de ulei galben brut (8,2 g) care a conținut o mică cantitate de

toluen. Acest material s-a utilizat fără altă purificare.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

Cuplarea Suzuki catalizată de paladiu a compusului **5E** cu acid [2-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)](2-metoxietoxi)metil]amino]sulfonil]fenil]boric s-a realizat conform Metodei Generale 1, obținându-se compusul **5F**, cu un randament de 60%.

G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin deprotejarea compusului **5F** conform Metodei Generale 7 s-a obținut compusul din titlu (**5G=3F**), cu un randament de 73% : $R_f = 0,2$ (silicagel, utilizând $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ [100:5]).

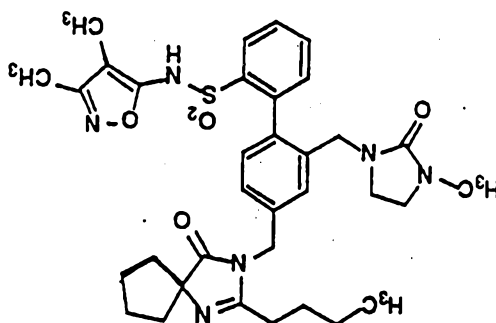
Exemplul 6

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă (Preparare alternativă pentru compusul **4**)

Compusul din titlu (**6=4**) a fost obținut sub formă de solid alb din compusul **5G**, utilizând un procedeu similar cu cel descris în exemplul 4 (945 mg, 35%) ; punct topire $104-110^\circ\text{C}$. Analiză calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$: Calculat : C, 64,13; H, 6,97; N, 10,39; S, 4,75. Găsit : C, 64,18; H, 6,60; N, 10,23; S, 4,50.

Exemplul 7

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)-2'-[(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

La o soluție de 0,3 g (0,46 mmoli) de compus **5F** în CH₂Cl₂ (15 ml) s-au adăugat site moleculare Å (1 ml), N-metiletilendiamină (0,051 g, 0,69 mmoli) și acid acetic glacial (0,828 g, 1,38 mmoli) și amestecul rezultat s-a agitat sub atmosferă de argon timp de 15 min. S-a adăugat apoi triacetoxiborohidru de sodiu (0,292 g, 1,38 mmoli) la amestec și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei, timp de 3 h. Soluția a fost apoi filtrată prin celită și celita s-a spălat cu CH₂Cl₂ (25 ml). Filtratele reunite s-au spălat cu apă (2x50 ml), s-au uscat și s-au evaporat, obținându-se o rășină incoloră (0,32 g). Această rășină a fost redizolvată în CH₂Cl₂ (10 ml) și s-a adăugat apoi carbonildiimidazol (0,112 g, 0,69 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 h. Amestecul a fost apoi spălat cu apă (15 ml) și s-a uscat și s-a evaporat, obținându-se o rășină incoloră. După purificarea pe silicagel utilizând hexan:EtOAc 1:1, s-a obținut compusul **7A** (0,17 g, 50%) sub formă de rășină incoloră.

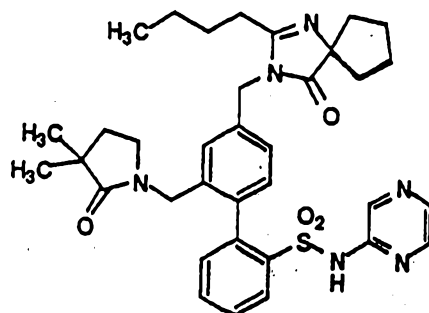
B. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

La o soluție de compus **7A** (0,165 g, 0,225 mmoli) în soluție de EtOH 95% (2 ml) s-a adăugat soluție apoasă 6N de acid clorhidric (2 ml) și soluția rezultată s-a încălzit la reflux timp de 1 h. Amestecul a fost apoi neutralizat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu la pH 7 și apoi s-a reacidulat la pH 6 utilizând soluție apoasă de bisulfat de sodiu. Amestecul a fost apoi extras cu EtOAc (3 x 30 ml). Extractele organice reunite au fost apoi spălate o dată cu apă și uscate și evaporate. Reziduul a fost purificat pe silicagel utilizând soluție 5% de metanol în clorură de metilen, obținându-se compusul din titlu (0,13 g, 89%) sub formă de solid galben :

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,89 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,26-1,60 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,97 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 2,35 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,29 (br s, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 7,13-7,92 (m, 7H).

Exemplul 8

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(2-pirazinil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-terț-Butil-4'-[(2-n-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[formil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

Compus brut **5E** (8,3 g, aproximativ 13,6 mmoli) a fost supus la o cuplare Suzuki cu acid [2-(N-terț-butilsulfamoi)fenil]boric, conform Metodei Generale 1. Reziduul brut a fost cromatografiat pe trietilamină-silicagel deactivat (hexan/acetat de etil 1:1 ca eluant), obținându-se compusul **8A** (5,03 g, randament 71% din **5C**), sub formă de ulei portocaliu.

B. N-terț-Butil-4'-[(2-n-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

Un amestec de compus **8A** (2,0 g, 3,81 mmoli), 1,0 eq), clorhidrat de acid 4-amino-2,2-dimetilbutanoic (1,28 g, 7,64 mmoli), 2,0 eq), site moleculare 3Å proaspăt activate (5,0 g) și metanol (35 ml) s-a agitat la temperatura camerei. S-a adăugat hidroxid de potasiu 85% solid (225 mg) pentru a se corecta pH-ul la 6,5. După 1,5 ore, s-a adăugat cianoborohidruă de sodiu (120 mg, 1,91 mmoli, 1,5 eq) și amestecul s-a agitat încă alte 2 ore. S-a adăugat hidroxid de potasiu 85% solid (640 mg), amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat. La reziduu s-a adăugat diclorometan uscat (35 ml) și EDCI (1,10 g, 5,72 mmoli, 1,5 eq) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 17 ore. S-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat de sodiu (100 ml) și stratul apos s-a extras cu diclorometan (3 x 150 ml). Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat, obținându-se compusul **8B** (2,50 g) sub formă de ulei galben, brut, utilizat direct fără altă purificare.

C. 4'-[(2-n-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **8B** brut (2,50 g) s-a dizolvat în acid trifluoroacetic (16 ml) și soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei timp de 7 ore. Amestecul rezultat s-a

concentrat și s-a adăugat soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu la reziduu. Acest amestec a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 ml) și extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Prin cromatografia pe silicagel a reziduului (5% metanol în diclorometan ca eluant) s-a obținut compusul **8C** (0,98 g, randament 45% din 8A), sub formă de solid galben.

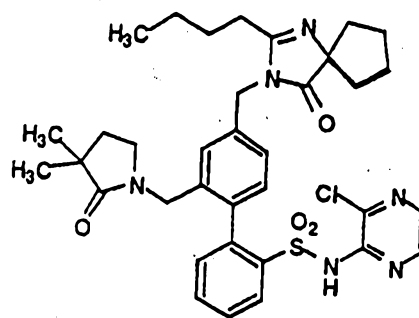
D. 4'-[(2-n-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(2-pirazinil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **8C** (110 mg, 0,19 mmoli, 1,0 eq) în DMF (2,5 ml) s-a tratat la temperatura camerei cu hidruură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 17 mg, 0,43 mmoli, 2,2 eq). După 10 minute, s-a adăugat 2-cloropirazină (68 μl, 0,76 mmoli, 4,0 eq) cu o seringă și amestecul s-a încălzit la 120°C timp de 2 ore și la 130°C timp de 6 ore. Solventul a fost evaporat și reziduul parțial purificat prin HPLC preparativă în fază reversă. Fracțiunile care conțin produsul s-au evaporat și reziduul s-a distribuit între diclorometan și soluție apoasă 10% de fosfat diacid de sodiu. Faza apoasă s-a corectat la pH 5 și s-a extras cu două porțiuni adiționale de diclorometan. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu, s-au evaporat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (3% metanol în diclorometan ca eluant), obținându-se produsul încă impur (70 mg). Acest material a fost supus la cromatografie cu schimbători de ioni pentru a se obține compusul din titlu pur (8 mg, 6%) sub formă de pulbere albă după liofilizare :

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 8,29 (dd, J=1 și 8 Hz, 1H), 8,16 (d, J=3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (dt, J=1 și 7 Hz, 1H), 7,55 (dt, J=1 și 7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=1 și 7 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,60 (AB cuartet, J=16 Hz, 2H), 4,15 (AB cuartet, J=16Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,34 (dd, J=7 și 8 Hz, 2H), 1,97 (m, 6H), 1,87 (t, J=7 Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,36 (sextet, J=7 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,90 (t, J=7 Hz, 3H); LRMS m/z 643 (ESI+ mod).

Exemplul 9

4'-[(2-n-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-cloro-2-pirazinil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

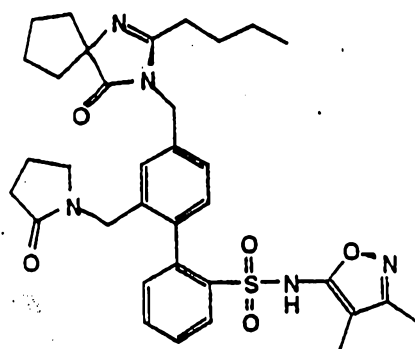


O soluție de compus **8C** (100 mg, 0,18 mmoli, 1,0 eq) în DMF (1,8 ml) s-a tratat la temperatura camerei cu hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 8,5 mg, 0,21 mmoli, 1,2 eq). După 10 minute, s-a adăugat 2,3-dicloropirazină (79 mg, 0,53 mmoli, 3,0 eq) cu o seringă și amestecul s-a încălzit la 60°C timp de 3 ore, apoi la 85°C timp de 14 ore și la 120°C timp de 5 ore. După prelucrare și purificare așa cum s-a descris în exemplul 8 s-a obținut compusul din titlu (7,4 mg, 10%) sub formă de pulbere albă după liofilizare :

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (dd, J=1 și 8 Hz, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,68 (dt, J=1 și 7 Hz, 1H), 7,61 (dt, J=1 și 7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=1 și 7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, J=8 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8 Hz, 1H), 6,85 (br s, 2H), 4,87 (AB cuartet, J=16 Hz, 2H), 4,31 (d, J=16 Hz, 1H), 4,15 (d, J=16 Hz, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,82 (t, J=7 Hz, 2H), 1,90-2,20 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (sextet, J=7 Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (t, J=7 Hz, 3H) ppm; LRMS m/z 677,679 (ESI+ mod); m/z 675, 677 (ESI-mod).

Exemplul 10

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

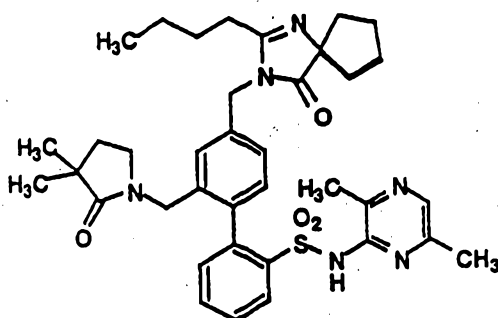


Compusul din titlu a fost preparat cu un randament de 51%, plecând de la compusul 3F și acid 4-aminobutiric, așa cum s-a descris în exemplul 4, sub formă de solid alb; punct topire 95-100°C;

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,82-2,10 (m, 15H), 2,17 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,00-7,90 (m, 7H).

Exemplul 11

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3,6-dimetil-2-pirazinil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă



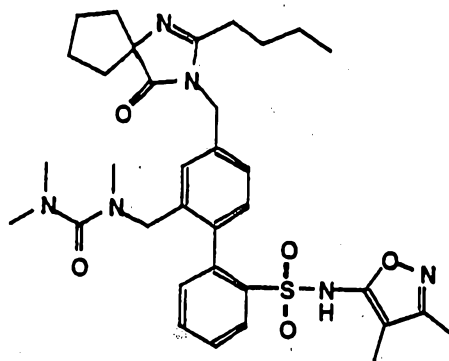
Un amestec de compus 8C (200 mg, 0,36 mmoli, 1,0 eq), acetat de paladiu (4 mg, 0,02 mmoli, 0,05 eq), (S)-BINAP (2,5 mg, 0,02 mmoli, 0,05 eq) și toluen (5 ml) a fost pulverizat cu azot timp de 10 minute. S-a adăugat 2-cloro-3,6-dimetilpirazină (83 μl, 0,71 mmoli, 2,0 eq) cu o seringă, urmată de hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 28 mg, 0,71 mmoli, 2,0 eq). Amestecul s-a încălzit la 80°C, timp de 15 ore. După răcire, amestecul s-a diluat cu acetat de etil și s-a distribuit în soluție apoasă 10% de fosfat de sodiu corectată la pH 5-6 și stratul apos a fost extras cu două porțiuni adiționale de acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu, s-au concentrat și s-au evaporat până la un ulei galben, care s-a cromatografiat pe silicagel (hexani/acetat de etil 1:3 ca eluant), obținându-se compusul din titlu (50 mg, 21%) sub formă de solid aproape alb :

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,14 (d, J=7 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,11 (dd, J=1 și 7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,29 (br s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,79 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,72 (t, J=7 Hz, 3H);

LRMS m/z 671 (ESI + mod); m/z 669 (ESI-mod).

Exemplul 12

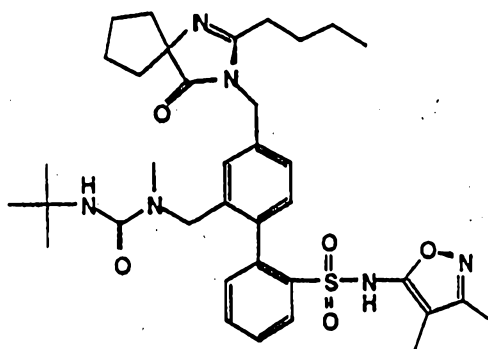
N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)aminosulfonil]][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,N',N'-trimetiluree



La compusul **2I**. (34,7 mg, 0,06 mmoli) în CH₂Cl₂ (0,06 ml) și DMF (0,15 ml) s-a adăugat clorură de dimetilcarbamil (6,5 mg, 0,06 mmoli) urmată de trietilamină (6,7 mg, 0,066 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de două zile. Amestecul a fost purificat prin cromatografie cu schimb de anioni, obținându-se compusul din titlu (90%). Caracterizarea s-a efectuat în exemplul 73.

Exemplul 13

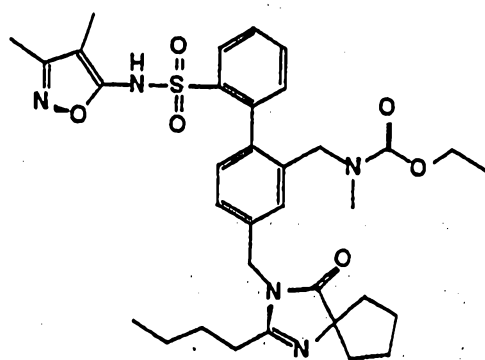
N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)aminosulfonil]][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,N'-(1,1-dimetiletil)-N-metiluree



La compusul **21** (34,7 mg, 0,06 mmoli) în CH_2Cl_2 (0,06 ml) și DMF (0,15 ml) s-a adăugat terț-butilizocianat (6,0 mg, 0,06 mmoli) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de două zile. Amestecul a fost purificat prin cromatografie cu schimb de anioni, obținându-se compusul din titlu (90%). Caracterizarea s-a efectuat în exemplul 74.

Exemplul 14

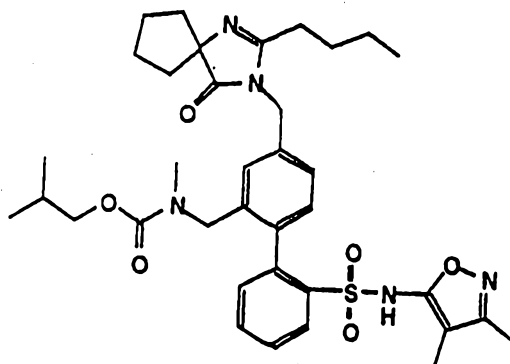
Esterul etilic al acidului [[4-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)aminosulfonil]][1,1']-bifenil]-2-il]metil]metilcarbamic



Compusul din titlu a fost preparat din compusul **21** și cloroformiat de etil utilizând un procedeu similar cu cel descris în exemplul 12 (90%). Caracterizarea s-a efectuat în exemplul 75.

Exemplul 15

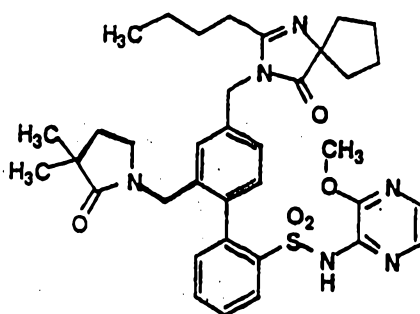
Esterul 2-metilpropilic al acidului [[4-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)aminosulfonil]][1,1']-bifenil]-2-il]metil]metilcarbamic



Compusul din titlu a fost preparat din compusul **2I** și cloroformiat de izobutil utilizând un procedeu similar cu cel descris în exemplul 12 (90%). Caracterizarea s-a efectuat în exemplul 76.

Exemplul 16

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoxi-2-pirazinil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă



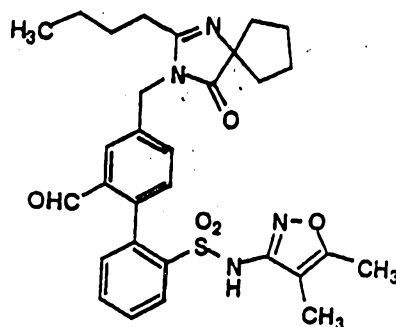
Compusul din titlu a fost preparat din compusul **8C** (486 mg, 0,86 mmoli) și 2-cloro-3-metoxipirazină (250 mg, 1,72 mmoli) [Uchimaru F ș.a., Chem. Pharm. Bull., 20, 2204-2208 (1972)] utilizând un procedeu similar cu cel utilizat în exemplul 9. Prin HPLC preparativă în fază reversă a produsului brut, după prelucrare extractivă, s-a obținut compusul din titlu (24 mg, 4%) sub formă de solid aproape alb, după liofilizare:

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,8 (br s, 2H), 8,36 (dd, J=1 și 8 Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,19 (dd, J=1 și 7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,92 (AB cuartet, J=16 Hz, 2H), 4,20 (AB cuartet, J=16 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,96 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,87 (t, 3H, J=7 Hz, 3H); LRMS m/z 673 (ESI + mod); m/z 671 (ESI-mod);

HPLC timp de retenție 25,52 minute (Metoda B).

Exemplul 17

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă



- A. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-N-(2-metoxoetoximetil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

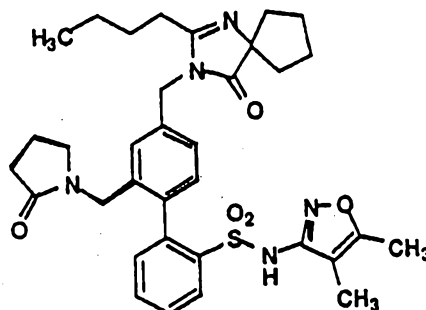
Cuplarea Suzuki catalizată de paladiu a compusului **5E** cu acid [2-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil][(2-metoxoetoxi)metil]amino]sulfonil]fenil]boric s-a realizat conform Metodei Generale 1, obținându-se compusul **17A** (randament 81%), urmând cromatografia pe silicagel.

- B. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin tratarea compusului **17A** cu soluție apoasă 6N de acid clorhidric, conform Metodei Generale 7 s-a obținut compusul din titlu (randament 85%); $R_f = 0,38$, MeOH 5% în clorură de metilen.

Exemplul 18

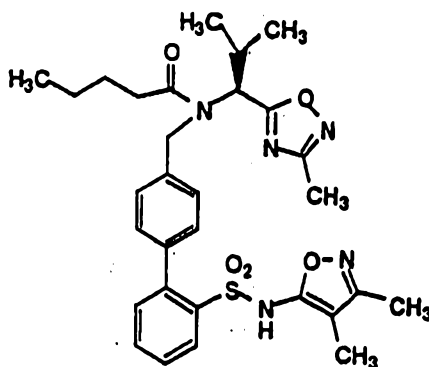
- 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă



Compusul din titlu a fost obținut sub formă de solid alb utilizând compusul **17B** și acid 4-aminobutiric așa cum s-a descris în exemplul 4 (25%): punct topire 97-103°C; ¹H RMN (CDCl₃,) δ 0,90 (t, J=7 Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 13H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,05-8,10 (m, 7H).

Exemplul 19

(S)-N-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]pentanamidă



A. (S)-5-(1-amino-2-metilpropil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

O soluție de BOC-L-valină (4,34 g, 20,0 mmoli) în diclorometan (20 ml) s-a răcit la 0°C și s-a tratat, prin picurare, cu o soluție de diciclohexilcarbodiimidă (2,06 g, 10,0 mmoli) în diclorometan (5 ml). După 1 oră, produsul solid alb care s-a format, s-a îndepărtat prin filtrare și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în piridină (15 ml) și s-a tratat cu acetamidoximă (488 mg, 6,6 mmoli) în piridină (5 ml) și amestecul s-a încălzit la reflux timp de 1 oră. Piridina a fost evaporată sub presiune redusă și reziduul s-a distribuit între acetat de etil și apă. Faza organică s-a spălat de câteva ori cu apă, s-a uscat peste sulfat de magneziu și s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel, utilizând acetat de etil 10% în hexani pentru a elua produsul (0,62 g, 25%), sub formă de solid alb.

O soluție din produsul de mai sus în soluție 3M de acid clorhidric (10 ml) s-a agitat la temperatura camerei, timp de 1 oră. Amestecul s-a evaporat la sec sub presiune redusă și apoi s-a distilat azeotropic cu toluen. Acesta a dat produsul **19A** sub formă de solid alb (100%).

B. 2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-carboxaldehidă

Compusul **P17** (0,35 g, 0,79 mmoli) a fost supus la deprotezare conform Metodei Generale 7. Prin extracție și concentrare s-au obținut 200 mg (71%) de compus **19B** sub formă de solid galben care s-a utilizat fără purificare.

C. (S)-[[1-[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metilamino]-2-metilpropil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol

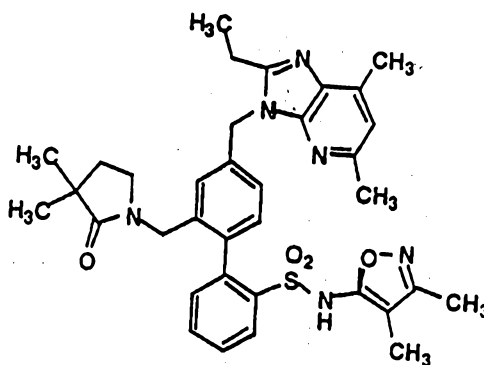
Un amestec de compus **19B** (100 mg, 0,28 mmoli) și compus **19A** (53 mg, 0,28 mmoli) în dicloroetan (8 ml) s-a tratat cu triacetoxiborohidruură de sodiu (74 mg, 0,35 mmoli) într-o singură porțiune și amestecul s-a agitat sub argon, la temperatura camerei. După 1 oră, s-a adăugat mai multă triacetoxiborohidruură de sodiu (32 mg, 0,15 mmoli) la amestec care s-a agitat timp de mai mult de 45 minute și pH-ul amestecului s-a corectat la 6 cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu. Amestecul s-a diluat cu 50 ml diclorometan și faza organică s-a spălat cu apă, s-a uscat peste sulfat de magneziu și s-a concentrat, obținându-se produsul brut **19C** (110 mg, 79%) care s-a utilizat fără purificare în următoarea etapă.

D. (S)-N-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]pentanamidă

Un amestec de compus **19C** (100 mg, 0,20 mmoli), diclorometan (5 ml) și trietilamină (70 ml, 0,5 mmoli) s-a tratat cu clorură de valeril (60 mg, 0,5 mmoli) și amestecul s-a agitat sub argon timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a tratat cu soluție 2M de hidroxid de sodiu (1 ml) și 2-propanol (2 ml) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat acid citric pentru a corecta pH-ul la 5 - 6 și amestecul s-a extras cu diclorometan. Reziduul care a fost obținut după uscarea extractului peste sulfat de magneziu și concentrarea sub presiune redusă a fost cromatografiat pe silicagel utilizând acetat de etil în hexani 30 până la 50% pentru eluția produsului din titlu (73 mg, 63%) sub formă de spumă albă : ESIMS (NH_3) m/z 580 (MH^+ 100), 597 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 20), 1176 ($2\text{M} + \text{NH}_4^+$, 10); HRMS calculat pentru $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ (MH^+) 580,2593, găsit 580, 2619.

Exemplul 20

N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-hidroximetil-N-(2-metoxietoximetil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul intermediar **P21** (4,25 g, 9,0 mmoli) a fost reacționat cu clorhidrat de 4-amino-2,2-dimetilbutanoat de etil (2,13 g, 10,9 mmoli) conform Metodei Generale 5. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel (5% metanol în diclorometan ca eluant), obținându-se 3,05 g de compus **20A** (59%) sub formă de ulei portocaliu.

B. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

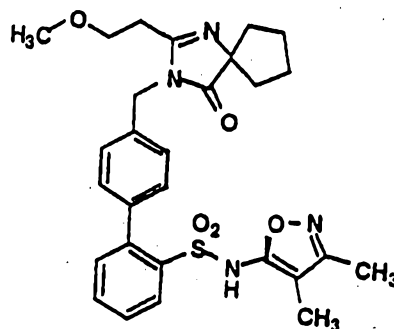
O soluție de compus **20A** (500 mg, 0,87 mmoli, 1,0 eq), trifenilfosfină (344 mg, 1,3 mmoli, 1,5 eq) și 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridină (184 mg, 1,1 mmoli, 1,2 eq) în tetrahidrofuran (5 ml) s-a tratat la 0°C cu dietilazodicarboxilat (206 μl, 1,3 mmoli, 1,5 eq). Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, s-a agitat timp de 16 ore și apoi s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel (hexani/acetona 3:2 ca eluant) obținându-se 320 mg de amestec ce conține compus **20B** și 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridină (aproximativ raport 3 : 1 în greutate).

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **20B** (320 mg) a fost deprotejat conform Metodei Generale 8 (etanol). Reziduul brut a fost purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, urmată de extracția (3 x 50 ml acetat de etil) produsului din soluție salină corectată la pH 4 cu acid clorhidric, obținându-se 135 mg de compus din titlu (24% din compusul **20A**), sub formă de solid alb, după liofilizare; punct topire 95-104°C; MS m/e 641 (ESI + mod); MS m/e 639 (ESI - mod); HPLC timp de retenție 3,43 minute (Metoda C).

Exemplul 21

N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[2-(2-metoxietil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 1-[(3-metoxi-1-oxopropil)amino]ciclopentan-1-carboxilat de metil

Acid 3-metoxipropanoic (1,65 ml, 17,6 mmoli, 2,1 eq) s-a adăugat la un amestec de EDCI (1,77 g, 9,24 mmoli, 1,1 eq), trietilamină (3,5 ml, 25,2 mmoli, 3,0 eq), 4-dimetilaminopiridină (20 mg, 0,18 mmoli, 0,02 eq) și diclorometan (100 ml) la temperatura camerei. După 5 minute, s-a adăugat clorhidrat de 1-aminociclopentan-1-carboxilat de metil (1,50 g, 8,4 mmoli, 1,0 eq) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție s-a repartizat în soluție 1N de acid clorhidric și faza apoasă s-a extras o dată cu diclorometan. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. După cromatografia pe silicagel a rezidului (hexani/acetat de etil ca eluant 1:3) s-a obținut 1,30 g compus **21A** (randament 67%) sub formă de ulei incolor.

B. Acid 1-[(3-metoxi-1-oxopropil)amino]ciclopentan-1-carboxilic

Un amestec de compus **21A** (1,25 g, 5,5 mmoli, 1,0 eq), hidrat de hidroxid de litiu (300 mg, 7,1 mmoli, 1,3 eq), THF (10 ml) și apă (10 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 5,5 ore. S-a adăugat soluție 1N acid clorhidric (10 ml) și amestecul a fost saturat cu clorură de sodiu solidă, apoi s-a extras cu acetat de etil (3x30 ml). Extractele organice combinate s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat pentru a se obține 0,95 g compus **21B** (randament 80%) sub formă de solid alb.

C. 1-[(3-Metoxi-1-oxopropil)amino]ciclopentan-1-carboxamidă

O suspensie de compus **21B** (0,95 g, 4,4 mmoli, 1,0 eq) în THF (20 ml) s-a tratat

-01-07-1999--

cu 1,1'-carbonildiimidazol (930 mg, 5,7 mmoli, 1,3 eq) la temperatura camerei. După 30 minute, amestecul s-a răcit la -78°C și s-a introdus amoniac gazos. Amestecul heterogen rezultat s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 ore. Solventul a fost evaporat și s-a adăugat la reziduu soluție 1N de acid clorhidric saturată cu clorură de sodiu. Amestecul apos s-a extras cu acetat de etil (6 x 50 ml) și straturile organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat pentru a se obține 500 mg de compus **21C** (randament 53%) sub formă de solid alb.

D. 2-(2-Metoxietil)-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-onă

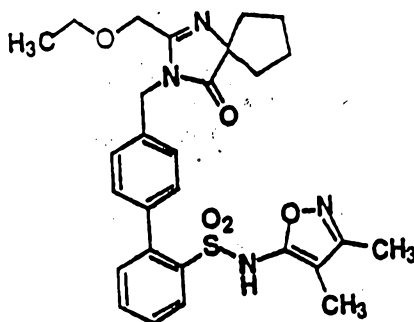
O soluție de compus **21C** (460 mg, 2,15 mmoli, 1,0 eq), hidroxid de potasiu (288 mg, 4,30 mmoli, 2,0 eq) și metanol (15 ml) s-a încălzit la reflux timp de 20 ore. Amestecul s-a răcit, s-a adăugat clorură de amoniu solidă și solventul s-a evaporat. S-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil (3 x 30 ml). Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu, s-au concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (4% metanol în diclorometan ca eluant), obținându-se 162 mg de compus **21D** (randament 38%) sub formă de ulei de culoarea ambrei.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[2-(2-metoxietil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **21D** (75 mg, 0,38 mmoli, 1,0 eq) s-a alchilat cu compusul **P18** (195 mg, 0,38 mmoli, 1,0 eq) conform Metodei Generale 4. Uleiul portocaliu, brut, rezultat a fost dizolvat în metanol (7 ml). S-a adăugat soluție concentrată de acid clorhidric (7 ml) și soluția s-a încălzit la 55°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și apoi s-a distribuit între acetat de etil și tampon de fosfat de sodiu la pH 5. Stratul organic a fost uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se un reziduu brut. Compusul din titlu (7 mg, randament 3%) a fost obținut sub formă de pulbere albă după cromatografie pe silicagel (4% metanol în cloroform ca eluant) HPLC preparativă, în fază reversă și liofilizare. MS m/e 537 (ESI + mod); MS m/e 535 (ESI - mod); timp de retenție HPLC 3,35 minute (Metoda A).

Exemplul 22

N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[2-(etoximetil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 1-[2-Etoxietanoil)amino]ciclopentan-1-carboxilat de metil

Acid 2-etoxiacetic (3,3 ml, 35 mmoli, 2,1 eq) s-a adăugat la un amestec de EDCI (3,38 g, 18 mmoli, 1,1 eq), trietilamină (7,0 ml, 50 mmoli, 3,0 eq), 4-dimetilaminopiridină (20 mg, 0,18 mmoli, 0,01 eq) și diclorometan (100 ml), la temperatura camerei. După 5 minute, s-a adăugat clorhidrat de 1-aminociclopentan-1-carboxilat de metil (3,0 g, 17 mmoli, 1,0 eq) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Solventul s-a evaporat și reziduul s-a porționat între eter și soluție 1N de acid clorhidric. Stratul organic a fost spălat o dată cu soluție 1N de acid clorhidric, apoi de două ori cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și o dată cu soluție salină. Stratul organic a fost uscat peste sulfat de magneziu și s-a concentrat, obținându-se 2,0 g de compus **22A** (52%) sub formă de ulei roz.

B. 2-(Etoximetil)-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-onă

Un amestec de compus **22A** (2,0 g, 8,7 mmoli, 1,0 eq), hidrat de hidroxid de litiu (440 mg, 10,5 mmoli, 1,2 eq), THF (10 ml) și apă (3 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat soluție 2N de acid clorhidric (6 ml) și solventii au fost evaporati. Reziduul a fost uscat azeotropic cu toluen, apoi s-a dizolvat în THF (15 ml) și s-a tratat cu 1,1'-carbonildiimidazol (2,8 g, 17,3 mmoli, 2,1 eq) la temperatura camerei. După 2 ore, amestecul s-a răcit la -78°C și s-a introdus amoniac gazos. Amestecul rezultat s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 ore, după care solventul a fost evaporat. Reziduul s-a suspendat în metanol (15 ml) s-a adăugat hidroxid de potasiu solid (2,9 g, 43 mmoli, 5 eq) și amestecul s-a încălzit la reflux timp de 72 ore. După răcire, amestecul s-a tratat cu clorură de amoniu solidă și solventul a fost evaporat. S-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil (3 x 30 ml). Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu, s-au concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (4% metanol în cloroform ca eluant), obținându-se 370 mg de compus **22B** (22%)

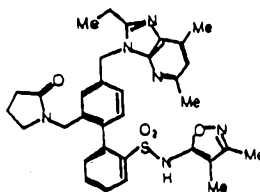
sub formă de ulei portocaliu.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[2-(etoximetil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul din titlu s-a preparat din compusul **22B** (80 mg, 0,41 mmoli) și compus **P18** (209 mg, 0,41 mmoli), conform procedului descris în exemplul 61, etapa E, înlocuind etanolul cu metanol în reacția de deprotejare. Reziduul brut s-a cromatografiat de două ori pe silicagel (4% metanol în cloroform ca eluant, urmat de hexani/acetat de etil/acid acetic 25:75:1 ca eluant), apoi s-a purificat în continuare prin HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se 42 mg de compus din titlu (19%) sub formă de solid alb, după liofilizare; MS m/e 537 (ESI+ mod); MS m/e 535 (ESI-mod); timp de retenție HPLC 3,51 minute (Metoda A).

Exemplul 23

4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 2'-Formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(metansulfonil)oxil]-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **P21** (2,4 g) s-a transformat în mezilatul corespunzător conform Metodei Generale 3. Produsul brut (2,7 g) s-a folosit fără altă purificare.

B. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **23A** (2,7 g) s-a utilizat pentru a alchila 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridină conform Metodei Generale 4. Produsul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:3 ca eluant, obținându-se 1,8 g de compus **23B** sub formă de ulei incolor.

C. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil-2'-[(2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

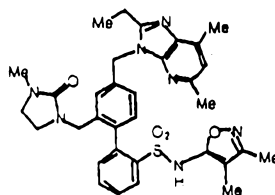
Compusul **23B** a fost supus la aminare reductivă cu clorhidrat de 4-aminobutanoat de etil, conform Metodei Generale 5. Amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare timp de 24 h, timp în care s-a permis ciclizarea aminoesterului la lactama corespunzătoare. Produsul brut după prelucrare a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (hexani/acetona 1 : 1 ca eluant), obținându-se compusul **23C** (0,50 g) sub formă de ulei galben.

D. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **23C** (0,50 g) a fost supus la deprotejarea sulfonamidei utilizând HCl/dioxan/etanol, conform Metodei Generale 8. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (diclorometan/metanol/hidroxid de amoniu 90:9:1 ca eluant) și produsul purificat s-a porționat între acetat de etil și tampon de fosfat de potasiu cu pH 5. Stratul de acetat de etil s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se 310 mg de compus din titlu, sub formă de solid alb; punct topire 98-102°C; MS m/e 613 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,09 min (Metoda A); puritate HPLC 97%.

Exemplul 24

4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil-2'-[(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



- A. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

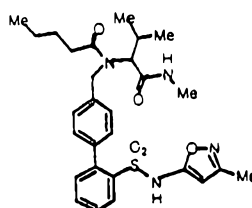
Compusul **23B** (2,0 g) s-a supus aminării reductive cu N-metiletilendiamină conform Metodei Generale 5. Produsul brut, după prelucrare extractivă, s-a dizolvat în diclorometan (25 ml) și s-a tratat cu CDI (0,77 g). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 h și a fost apoi spălat o dată cu apă și o dată cu soluție salină. Stratul de diclorometan s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Răziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând cloroform/metanol 95:5 ca eluant, obținându-se compusul **24A** (0,53 g) sub formă de ulei galben deschis.

- B. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **24A** (0,50 g) s-a supus la deprotejarea sulfonamidei conform Metodei Generale 8. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se 140 mg din compusul din titlu, sub formă de solid alb, după liofilizare; MS m/e 628 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,03 min (Metoda A); puritate HPLC 97%.

Exemplul 25

(S)-2-[N-[2'-[N-(3-Metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă



A. N-(3-Metil-5-izoxazolil)-2-bromobenzenesulfonamidă

S-a adăugat 5-amino-3-metilizoxazol (3,84 g), la temperatura camerei, în porțiuni, la o soluție de clorură de 2-bromobenzenesulfonil (10,0 g) în piridină (40 ml). Amestecul s-a încălzit la 60°C, timp de 16 h, apoi solventul a fost evaporat. Reziduul s-a preluat în acetat de etil și s-a spălat de trei ori cu soluție 1N de acid clorhidric. Stratul de acetat de etil s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se compusul **25A** (8,8 g).

B. N-[(2-Trimetilsilil)etoximetil]-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2-bromobenzenesulfonamidă

S-a adăugat clorură de 2-(trimetilsilil)etoximetil (5,2 ml) la un amestec de compus **25A** (8,8 g), carbonat de potasiu (7,7 g) și DMF (40 ml), la 0°C. Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și apoi a fost agitat timp de 16 h. Solventul s-a evaporat și reziduul s-a preluat în acetat de etil și s-a spălat cu apă și cu soluție salină. Stratul de acetat de etil a fost uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 3:2 ca eluant și s-a obținut compusul **25B** (6,6 g), sub formă de ulei.

C. 4'-Formil-N-(3-metil-5-izoxazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **25 B** (2,0 g) și acidul 4-formilfenilboric (1,5 g) s-au supus la o cuplare Suzuki, conform Metodei Generale 1. Produsul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 9:1 ca eluant, obținându-se 0,75 g compus **25C**, sub formă de ulei incolor.

D. (S)-2-[N-[2'-[[N-(3-Metil-5-izoxazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-amino]-3,N-dimetilbutanamidă

Compusul **25C** (0,75 g) a fost supus la o aminare reductivă cu clorhidrat de L-valin-N-metilamidă, conform Metodei Generale 5. S-a obținut compusul brut **25D** (0,93 g) sub formă de ulei portocaliu.

- E. (S)-2-[N-[2'-[[N-(3-Metil-5-izoxazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă

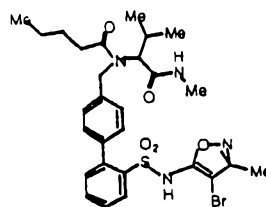
Compusul **25D** (0,93 g) a fost supus la o acilare cu clorură de valeril, conform Metodei Generale 6. Produsul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:3 ca eluant, obținându-se 0,78 g compus **25E**, sub formă de ulei incolor.

- F. (S)-2-[N-[2'-[[N-(3-Metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-amino]-3,N-dimetilbutanamidă

Compusul **25E** (0,75 g) a fost deprotejat cu HCl/metanol, conform Metodei Generale 8. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3:7 ca eluant, obținându-se compusul din titlu (210 mg) sub formă de solid alb; MS m/e 541 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 31,32 min (Metoda B); puritate HPLC >98%.

Exemplul 26

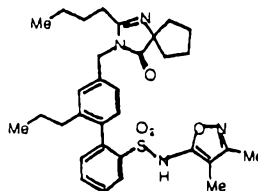
- (S)-2-[N-[2'-[[N-(4-Bromo-3-metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-amino]-3,N-dimetilbutanamidă



O soluție de compus **25** (75 mg) în cloroform (1,5 ml) s-a tratat cu NBS (25 mg), la temperatura camerei. După 1 h, amestecul s-a diluat cu diclorometan și s-a porționat în apă. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 3:7 ca eluant și s-a obținut compusul din titlu (25 mg) sub formă de solid alb; MS m/e 619, 621 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 31,83 min (Metoda B); puritate HPLC >99%.

Exemplul 27

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(1-propen-1-il)benzonitril

S-a adăugat n-butilitriu (soluție 2,5 M în hexan, 7,6 ml, 19 mmoli) , prin picurare, la o soluție de bromură de etiltrifenilfosfoniu (6,42 g, 17,3 mmoli) în 100 ml de THF/eter 1:1, la -15°C. Amestecul s-a agitat timp de 3 h la temperatura camerei și apoi s-a răcit la -50°C. Compusul **2A** (4,0 g, 19,0 mmoli) în THF (10 ml) s-a adăugat și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 h. Amestecul s-a adăugat la apă și s-a extras cu EtOAc (3 x 50 ml) și extractele organice reunite s-au spălat cu apă, s-au uscat peste sulfat de magneziu și s-au evaporat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel, utilizând hexan/EtOAc 95:5 și s-a obținut compusul **27A** sub formă de amestec E/Z (3,5 g, 83%).

B. 4-Bromo-3-propilbenzonitril

Un amestec de compus **27A** (1,5 g) și 150 mg de PtO₂ în 40 ml EtOH a fost hidrogenat la 35 psi timp de 40 min. După filtrare și concentrare s-au obținut 1,44 g de compus **27B** (85%).

C. 4-Bromo-3-propilbenzaldehydă

Compusul **27B** (1,44 g) s-a tratat cu DIBAL-H conform Metodei Generale 14 și s-a obținut compusul **27C** brut (1,4 g, 97%) sub formă de ulei.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-propil-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **27C** (1,4 g) a fost supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1 și s-a obținut compusul **27D** (27%) sub formă de ulei.

- E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-hidroximetil-2'-propil-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **27D** (810 mg) a fost redus cu borohidru de sodiu în metanol, conform Metodei Generale 11 și s-a obținut compusul **27E** (32%) sub formă de ulei.

- F. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-(metansulfonil)oximetil-2'-propil-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **27E** (250 mg) a fost transformat în esterul metansulfonat corespunzător, conform Metodei Generale 3 și s-a obținut compusul **27F** (68%) sub formă de ulei.

- G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-propil-N-[(2-metoxietoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

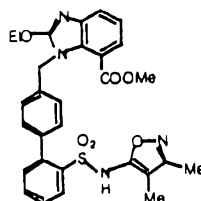
Compusul **27F** (100 mg) a fost utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. S-a obținut compusul **27G** (100 mg, 85%) sub formă de ulei.

- H. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-propil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **27G** (100 mg) a fost deprotejat conform Metodei Generale 7. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă, obținându-se compusul din titlu (57 mg, 66%) sub formă de solid; MS m/e 577 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 29,11 min (Metoda B); puritate HPLC >98%.

Exemplul 28

4'-[(7-Metoxycarbonil-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-(2-Metoxycarbonil-6-nitrofenil)-4-bromobenzilamină

S-a adăugat trietilamină (5,2 ml, 37 mmoli) la un amestec de 2-cloro-3-nitrobenzoat de metil (3,2 g, 15 mmoli) și clorhidrat de 4-bromobenzilamină (3,4 g, 15 mmoli) în acetonitril (75 ml). Amestecul s-a încălzit la reflux timp de 48 h, apoi s-a răcit și s-a concentrat. S-a adăugat soluție apoasă 10% de fosfat diacid de sodiu și amestecul s-a extras cu 2 porțiuni de acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat și reziduul s-a cristalizat din acetat de etil, obținându-se compusul **28A** (3,2 g) sub formă de solid galben.

B. 4'-[(2-Metoxycarbonil-6-nitrofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **28A** (3,5 g, 9,6 mmoli) a fost supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1, obținându-se compusul **28B** sub formă de ulei galben (3,1 g), după cromatografie pe silicagel în care s-a utilizat hexani/acetat de etil 5:1 ca eluant.

C. 4'-[(2-Metoxycarbonil-6-aminofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **28B** (2,4 g, 3,6 mmoli) a fost tratat cu dihidrat de clorură de staniu (II) (3,3 g) în acetat de etil (80 ml), conform Metodei Generale 18. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel în care s-a utilizat hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant și s-a obținut compusul **28C** (1,3 g) sub formă de ulei galben pal.

D. 4'-[(7-Metoxycarbonil-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

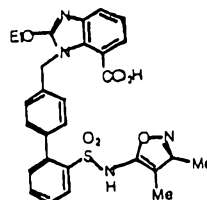
Compusul **28C** (1,3 g), tetraetilortocarbonat (6 ml) și acid acetic (0,2 ml) s-au încălzit sub atmosferă de azot la 70°C timp de 2 h. Amestecul s-a răcit și s-a concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizându-se hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant și s-a obținut compusul **28D** (1,1 g) sub formă de ulei brun.

E. 4'-[(7-Metoxycarbonil-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **28D** (1,1 g) a fost supus la o deprotejare a sulfonamidei utilizând TBAF în THF conform Metodei Generale 10. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizându-se hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant și s-a obținut compusul din titlu (0,75 g) sub formă de solid alb; punct topire 105-110°C; MS m/e 561 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,96 min (Metoda A); puritate HPLC 96%.

Exemplul 29

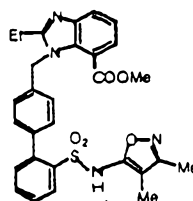
4'-[(7-Carboxi-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



Compusul **28** (0,70 g) a fost supus la o hidroliză a esterului conform Metodei Generale 15 , obținându-se produsul brut (0,66 g). Prin purificarea unei porțiuni prin HPLC preparativă în fază reversă s-a obținut compusul din titlu (9 mg, solid alb); MS m/e 547 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,79 min (Metoda A); puritate HPLC 91%.

Exemplul 30

4'-[(7-Metoxicarbonil-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



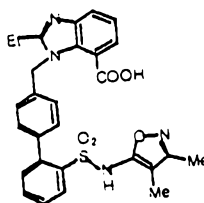
O soluție de compus **28C** (3,8 g, 5,9 mmoli) și trietilamină (1,7 ml, 12 mmoli) în diclorometan (25 ml) s-a tratat la 0°C cu clorură de propionil (0,67 ml, 10 mmoli) și amestecul s-a lăsat să revină la temperatura camerei. După 2,5 h, s-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu la amestec și stratul apos a fost extras cu două porțiuni de diclorometan. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au

concentrat, obținându-se un ulei portocaliu.

La acest reziduu s-a adăugat soluție metanolică de acid clorhidric (preparată din 100 ml metanol și 11 ml (200 mmoli) de clorură de acetil) și soluția rezultată s-a încălzit la 50°C timp de 16 h. Amestecul s-a răcit și s-a concentrat și reziduul s-a extras cu două porțiuni de acetat de etil din fosfatul de sodiu tampon, corectat la pH 4. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetona 1 : 2 ca eluant și s-a obținut compusul din titlu (2,6 g) sub formă de solid portocaliu deschis; MS m/e 545 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,32 min (Metoda C); puritate HPLC 95%.

Exemplul 31

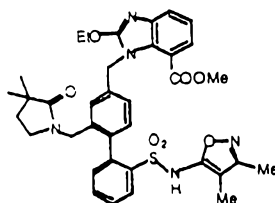
4'-[(7-carboxi-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



Compusul **30** (2,6 g, 4,8 mmoli) s-a supus la o hidroliză a esterului conform Metodei Generale 15. THF a fost evaporat și reziduul s-a tratat cu 6 ml de soluție 2N de acid clorhidric, rezultând precipitarea unui solid alb. Produsul solid a fost colectat pe un filtru, s-a clătit cu apă și s-a uscat, obținându-se 2,4 g de compus din titlu; MS m/e 531 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 2,94 min (Metoda A); puritate HPLC 95%.

Exemplul 32

2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(metoxycarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 2-[(5'-Aminometil-2'-bromo)fenil]-1,3-dioxolan

S-a adăugat boran•THF (100 ml de soluție 1,0 M în THF, 100 mmoli), la 0°C, la o soluție de 2-[(2'-bromo-5'-ciano)fenil]-1,3-dioxolan [Zhang H.Y. ș.a., Tetrahedron, 50, 11339 (1994)] (10,8 g, 43 mmoli) în 25 ml de THF. Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 18 h. După răcire la 0°C, amestecul s-a tratat cu grijă cu 10 ml metanol și apoi s-a evaporat. Reziduul s-a preluat în 150 ml acetat de etil și a fost spălat cu soluție apoasă 1N de hidroxid de sodiu, urmată de apă și de soluție salină. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de magneziu și s-a concentrat, obținându-se produsul **32A** brut (11,0 g) sub formă de ulei de culoarea ambrei, care s-a estimat (HPLC) a fi 80% pur.

B. N-(2-Metoxycarbonil-6-nitrofenil)-4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)benzilamină

S-a adăugat trietilamină (4,8 ml, 34 mmoli) la un amestec de 2-cloro-3-nitrobenzoat de metil (4,9 g, 23 mmoli) și compus **32A** (5,9 g de amestec 65% puritate, 15 mmoli) în acetonitril (150 ml). Amestecul s-a încălzit la reflux timp de 24 h și apoi a fost răcit și concentrat. S-a adăugat acetat de etil și soluția s-a spălat de două ori cu soluție apoasă 10% de fosfat diacid de potasiu și o dată cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. Stratul organic s-a concentrat și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3:1 ca eluant, urmat de triturare cu hexani/acetat de etil 3:1. Compusul **32B** s-a prezentat sub formă de solid galben (6,6 g).

C. N-(2-Metoxycarbonil-6-nitrofenil)-4-bromo-3-(formil)benzilamină

Compusul **32B** (6,6 g, 15 mmoli) s-a supus la hidroliza acetalului conform Metodei Generale 19, obținându-se compusul **32C** sub formă de solid galben, brut, urmată de prelucrare extractivă.

D. 2'-Formil-4'-[(2-metoxycarbonil-6-nitrofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-

(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Produsul **32C** brut s-a supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1, obținându-se compusul **32D** (5,9 g) sub formă de ulei galben, urmată de cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant.

E. 2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-metoxycarbonil-6-nitrofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **32D** (4,3 g) s-a supus la o aminare reductivă cu clorhidrat de 4-amino-2,2-dimetilbutanoat de etil, conform Metodei Generale 5. Amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare timp de 60 h la temperatura camerei pentru a se permite ciclizarea aminoesterului la lactama corespunzătoare. Produsul brut după prelucrare s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3:2 ca eluant, obținându-se compusul **32E** (2,8 g) sub formă de ulei galben.

F. 2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-metoxycarbonil-6-aminofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **32E** (2,8 g, 3,6 mmoli) s-a tratat cu dihidrat de clorură de staniu (II) (3,2 g) în acetat de etil (200 ml) conform Metodei Generale 18. Produsul brut (3,5 g) s-a utilizat fără altă purificare.

G. 2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[((7-metoxycarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

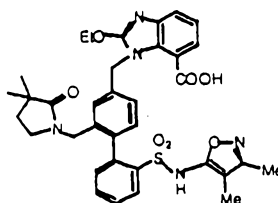
Un amestec de compus **32F** (1,5 g, 2,0 mmoli), tetraetilortocarbonat (6 ml) și acid acetic (0,15 ml) s-a încălzit sub o atmosferă de azot la 70°C, timp de 2 h. Amestecul s-a răcit și s-a concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:2 ca eluant, obținându-se compusul **32G** (0,80 g) sub formă de ulei galben.

H. 2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(metoxycarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **32G** (0,80 g) a fost supus la deprotejarea sulfonamidei utilizând TBAF în THF conform Metodei Generale 10. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetona 3:2 ca eluant, obținându-se 0,55 g din compusul din titlu sub formă de solid alb; punct topire 101-103°C (descompunere); MS m/e 686 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,91 min (Metoda A); puritate HPLC >98%.

Exemplul 33

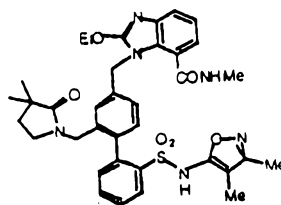
2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(carboxi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



Compusul **32** (0,31 g) a fost supus la hidroliza esterului conform Metodei Generale 15. După purificarea prin HPLC preparativă în fază reversă s-a obținut compusul din titlu (14 mg) sub formă de solid alb; MS m/e 672 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,61 min (Metoda A); puritate HPLC 82%.

Exemplul 34

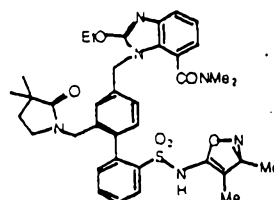
2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-N-metilcarbamoi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



Compusul **33** (80 mg) a fost supus la formarea amidei, conform Metodei Generale 12 utilizând metilamina drept component de amină. Produsul s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă: solid alb (7 mg); MS m/e 685 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,39 min (Metoda A); puritate HPLC 81%.

Exemplul 35

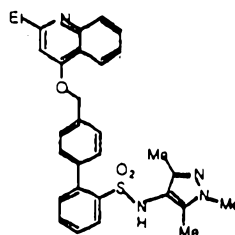
2'-[(3,3-Dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(N,N-dimetilcarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



Compusul **33** (80 mg) a fost supus la formarea amidei conform Metodei Generale 12, utilizând dimetilamină drept component aminic. Produsul brut a fost supus la HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se compusul din titlu sub formă de solid alb (6 mg); MS m/e 699 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,46 min (Metoda A); puritate HPLC 66% (impuritatea de 34% este imidazolin-2-ona corespunzătoare).

Exemplul 36

4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oximetil]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4'-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-[(4-Bromofenil)metoxi]-2-etilchinolină

Un amestec de 2-etil-4-chinolonă (1,0 g, 5,8 mmoli), bromură de 4-bromobenzil (1,7 g, 6,9 mmoli), carbonat de potasiu (1,6 g, 11,6 mmoli) și DMF (10 ml) s-a agitat la

temperatura camerei timp de 16 h. S-a adăugat acetat de etil (100 ml) și amestecul s-a spălat de patru ori cu apă, apoi o dată cu soluție salină. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a evaporat și reziduul s-a triturat cu hexani/acetat de etil 1:1, obținându-se 1,6 g de compus **36A** sub formă de solid alb.

B. 4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oximetil]-N-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Un amestec de compus **36A** (1,5 g, 4,4 mmoli) și acid [2-(N-terț-butilsulfamoil)fenil]boric (2,3 g, 8,7 mmoli) a fost supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1. Produsul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant și s-a obținut compusul **36B** (1,8 g) sub formă de solid galben.

C. 4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oximetil]-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **36B** (1,8 g, 3,8 mmoli) în 4 ml diclorometan și 8 ml TFA s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 h, apoi s-a încălzit la reflux timp de 8 h. Solventul s-a evaporat și reziduul s-a porționat între acetat de etil și soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. O mică cantitate din precipitatul solid a fost reținută cu stratul organic. Stratul organic s-a spălat de două ori cu apă, apoi s-a concentrat. Produsul brut s-a cristalizat din toluen/acetat de etil 1:1 și s-a obținut compusul **36C** (1,2 g) sub formă de solid galben.

D. Acid 4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oximetil]-[1,1'-bifenil]-2-sulfonic

O suspensie de compus **36C** (1,1 g, 2,7 mmoli) în 25 ml acetonitril s-a tratat la 0°C cu tetrafluoroborat de nitrozoni (370 mg, 3,2 mmoli). După 30 min, amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 h. Amestecul s-a concentrat obținându-se compusul **36D** (1,2 g) sub formă de solid alb, brut.

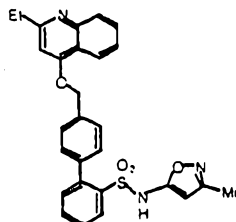
E. 4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oximetil]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O suspensie de compus **36D** (100 mg, 0,24 mmoli) în clorură de tionil (4 ml) s-a tratat cu DMF (10 μl). Amestecul rezultat a fost refluxat timp de 45 min, apoi solventul a fost evaporat. Reziduul a fost preluat de două ori în toluen și s-a evaporat la sec. S-au adăugat piridină (2,5 ml) și 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol (90 mg, 0,72 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 h, apoi solventul a fost evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (cloroform/metanol 100:1 ca eluant), urmată de cromatografie în strat subțire pe silicagel (hexani/acetona 1:1 ca eluant) și s-a obținut compusul din titlu (24 mg) sub formă de solid amorf, alb; punct topire 212-215°C (descompunere); MS m/e 527 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,18 min (Metoda C);

puritate HPLC 94% .

Exemplul 37

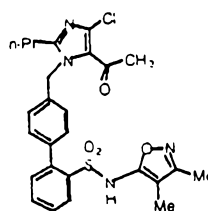
4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oximetil]-N-(3-metilizoxazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



O suspensie de produs **36D** (370 mg, 0,88 mmoli) a fost supusă la procedeul utilizat pentru exemplul 36, etapa E, înlocuind cu 5-amino-3-metilizoxazol ca un component aminic. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă și s-a obținut compusul din titlu (8 mg) sub formă de solid cafeniu, amorf; MS m/e 500 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,32 min (Metoda A); puritate HPLC >98% .

Exemplul 38

4'-[(5-Acetil-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 5-(1-Hidroxietil)-2-n-propil-4-cloroimidazol

O soluție de 2-n-propil-4-cloroimidazol-5-carboxaldehidă (Watson S.P. Synth. Comm., 1992, 22, 2971-2977) (1,5 g, 8,7 mmoli) în THF (50 ml) s-a tratat , prin picurare,

la 0°C, cu bromură de metilmagneziu (8,7 ml de soluție 3,0M în eter). După completarea aditiei, amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul s-a răcit din nou la 0°C și s-a adăugat soluție 1N de acid clorhidric pentru limpezire. Amestecul s-a adus apoi la pH 8-9 prin adăugare de soluție apoasă de fosfat acid de dipotasiu, apoi s-a porționat în acetat de etil. Stratul de acetat de etil și un precipitat care l-a însoțit s-au colectat și solventul a fost evaporat cu obținere de compus **38A** (1,6 g) sub formă de solid galben deschis.

B. 5-Acetil-4-cloro-2-n-propilimidazol

Un amestec de compus **38A** (1,6 g), dioxid de mangan activat (5,7 g) și dioxan (20 ml) s-a încălzit la 55°C timp de 48 h. Amestecul s-a răcit și s-a filtrat prin celită și turta de pe filtru s-a clătit cu diclormetan. Filtratele reunite s-au evaporat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3:1 ca eluant. Produsul a fost în continuare purificat prin triturare cu hexani/acetat de etil 9:1, obținându-se 0,6 g de compus **36B** sub formă de solid portocaliu.

C. 4'-[(5-Acetil-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

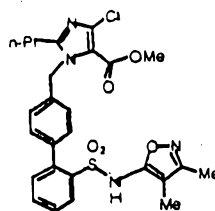
Compusul **38B** (148 mg, 0,79 mmoli) s-a alchilat cu compusul **P19** (300 mg, 0,53 mmoli) conform Metodei Generale 22. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant, obținându-se compusul **38C** (89 mg) sub formă de ulei galben.

D. 4'-[(5-Acetil-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin deprotejarea compusului **38C** (60 mg) conform Metodei Generale 8, urmată de cromatografie preparativă în strat subțire utilizând hexani/acetona 1:1 ca eluant, s-a obținut compusul din titlu (24 mg) sub formă de solid alb; MS m/e 528 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,75 min (Metoda A); puritate HPLC 98% .

Exemplul 39

4'-[(5-Metoxycarbonil-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-[(5-Formil-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **P19** (300 mg) s-a utilizat pentru a alchila 2-n-propil-4-cloroimidazol-5-carboxaldehida conform Metodei Generale 22. Produsul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 4:1 ca eluant și s-a obținut compusul **39A** (200 mg) sub formă de ulei galben.

B. 4'-[(5-Carboxi-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-trimetilsiloximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

S-a adăugat clorit de sodiu (19 mg, 0,21 mmoli) la un amestec de compus **39A** (90 mg, 0,14 mmoli) și acid sulfamic (20 mg, 0,21 mmoli) în THF/apă 1:1 (8 ml), la 0°C. Amestecul s-a agitat la 0°C timp de 1 h, apoi s-a adăugat soluție saturată de bisulfat de potasiu. Stratul apos s-a extras de două ori cu acetat de etil. Extractele organice reunite s-au spălat o dată cu saramură, apoi s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat, obținându-se compusul **39B** (62 mg) sub formă de ulei galben.

C. 4'-[(5-Carboxi-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

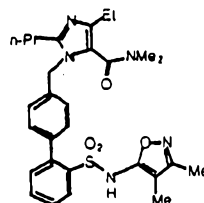
Compusul **39B** (62 mg) a fost deprotejat conform Metodei Generale 8, utilizând apă în loc de alcool drept cosolvent. Compusul **39C** brut (54 mg) a fost un ulei galben.

D. 4'-[(5-Metoxicarbonil-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **39C** (54 mg) a fost supus la formare de ester conform Metodei Generale 20. Prin cromatografie HPLC preparativă în fază reversă s-a obținut compusul din titlu (9 mg) sub formă de solid alb; MS m/e 544 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,94 min (Metoda A); puritate HPLC >98%.

Exemplul 40

4'-[(5-N,N-dimetilcarbamoil)-2-n-propil-4-cloroimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-[(5-Etoxicarbonil-2-n-propil-4-etilimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

2-n-Propil-4-etilimidazol-5-carboxilat de etil (94 mg, 0,45 mmoli) s-a alchilat cu compus **P18** (380 mg, 0,37 mmoli), conform Metodei Generale 22 și s-a obținut compusul **40A** brut sub formă de amestec de produși de alchilare regioizomerici N-1 și N-3.

B. 4'-[(5-Carboxi-2-n-propil-4-etilimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **40A** (0,45 g) în dioxan (3 ml) și soluție 6N de acid clorhidric (3 ml) s-a încălzit la 70°C timp de 2 h. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei și s-a făcut bazic (pH>14) prin adăugare de soluție apoasă 45% de hidroxid de potasiu. S-au adăugat încă dioxan și apă și s-a obținut o soluție clară și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h, urmată de încălzire la 70°C timp de 3 h. S-a corectat pH-ul la 2-3 cu aditie de soluție 6N de acid clorhidric și fosfat de trisodiu și amestecul s-a extras cu trei porțiuni de acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au evaporat obținându-se compusul **40B** (0,33 g) sub formă de ulei brut.

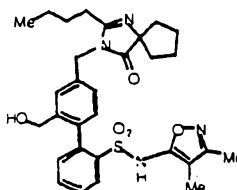
C. 4'-[(5-N,N-dimetilcarbamoil)-2-n-propil-4-etilimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **40B** (110 mg) s-a supus la formarea de amidă conform Metodei Generale 12 utilizând dimetilamină drept componentă aminică. Materialul brut a fost supus la HPLC preparativă în fază reversă și s-a obținut compusul din titlu (19 mg) sub formă de

solid alb; MS m/e 550 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 19,54 min (Metoda B); puritate HPLC 74% . Impuritatea (24%) este produsul izomeric rezultat din N-3 alchilarea imidazolului în Etapa A (timp de retenție HPLC 19,77 min).

Exemplul 41

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-hidroximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-2'-hidroximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

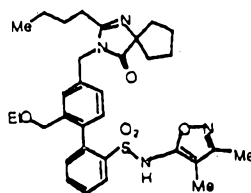
Compusul **P14** (243 mg, 0,41 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila clorhidratul de 2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-enă conform Metodei Generale 4. S-a izolat compusul **41A** (100 mg, 35% randament) sub formă de ulei galben deschis după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant.

B. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-hidroximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin deprotejarea compusului **41A** (100 mg, 0,14 mmoli) conform Metodei generale 8 (etanol) s-a obținut compusul din titlu sub formă de solid alb cu randament de 46% , după cromatografie pe silicagel (metanol/cloroform 96:4 ca eluant); MS m/e 565 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,21 min (Metoda A); puritate HPLC >98% .

Exemplul 42

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-etoximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[(2-metoxietoxi)metil]-2'-hidroximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

S-au adăugat trietilsilan (6 ml) și TFA (6 ml) la o soluție de compus **5F** (960 mg, 1,5 mmoli) în 15 ml diclorometan la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h și apoi s-a concentrat. Reziduul s-a preluat în acetat de etil și a fost spălat succesiv cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, apă și soluție salină. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând diclorometan/metanol 100:2 și s-a obținut compusul **42A** (740 mg, 77%) sub formă de rășină incoloră. $R_f = 0,13$, silicagel, diclorometan/metanol 100:5.

B. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[(2-metoxietoxi)metil]-2'-etoximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Un amestec de compus **42A** (100 mg, 0,15 mmoli), iodometan (0,60 mg, 6,1 mmoli) și oxid de argint (I) (180 mg, 0,77 mmoli) în 0,7 ml DMF s-a încălzit la 40°C timp de 16 h. S-au adăugat cantități adiționale de iodoetan (190 mg, 1,2 mmoli) și oxid de argint (I) (71 mg, 0,31 mmoli) și amestecul de reacție s-a încălzit la 40°C timp de alte 4 h. Amestecul s-a diluat cu hexani/acetat de etil 1:4 și apoi s-a spălat cu apă și cu soluție salină. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și apoi s-a concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând diclorometan/metanol 200:3 ca eluant și s-a obținut compusul **42B** (51 mg, 49%) sub formă de rășină incoloră. $R_f = 0,35$, silicagel, diclorometan/metanol 100:5.

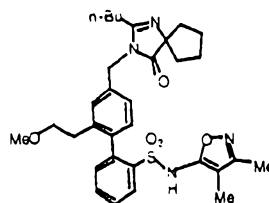
C. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-etoximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **42B** (51 mg) s-a deprotejat conform Metodei Generale 7 și s-a obținut compusul din titlu cu un randament de 80% după purificare prin HPLC preparativă în fază reversă: solid alb; punct topire 74-80°C (amorf); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0,87 (tr, $J=7\text{Hz}$, 3H); 0,99 (tr, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,75-2,02 (m, 11H), 2,16 (s, 3H), 2,35 (m,

2H), 3,38 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,11-7,85 (m, 7H); MS m/e 593 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 18,22 min (Metoda E); puritate HPLC >97%.

Exemplul 43

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-[(2-metoxietoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-metoxivinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

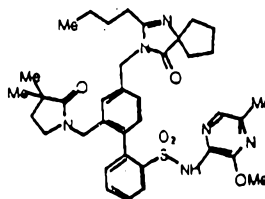
Compusul **5F** s-a tratat cu bromură de metoximetiltrifenilfosfoniu conform procedurii utilizat în exemplul 27, etapa A. Produsul (34%) a fost generat ca un amestec de izomeri E și Z.

B. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-metoxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **43A** (18 mg) s-a tratat cu trietilsilan și TFA conform procedurii din exemplul 42, etapa B, obținându-se compusul din titlu (6 mg, 45%) sub formă de ulei; MS m/e 593 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 24,74 min (Metoda B); puritate HPLC >98%.

Exemplul 44

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-(3-Metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-bromobenzensulfonamidă

2-Amino-3-metoxipirazina (1,50 g, 10,8 mmoli; sintetizată conform cu Bradbury R.H. ș.a., J. Med. Chem. 1997, 40, 996-1004) și clorură de 2-bromobenzensulfonil (2,80 g, 11,0 mmoli) au reacționat conform procedurii din exemplul 25, etapa A. S-a obținut compusul **44A** sub formă de solid roz, 2,0 g (52%).

B. N-(3-Metoxi-5-metil-2-pirazinil)-N-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-2-bromobenzensulfonamidă

Compusul **44A** (2,0 g) a reacționat cu clorura de 2-(trimetilsilil)etoximetil (1,15 ml) conform procedurii din exemplul 25, etapa B. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 4:1 și s-a obținut compusul **44B** (2,37 g, 86%) sub formă de ulei galben.

C. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,3-dioxolan-2-il)-N-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **5E** (2,0 g, 4,6 mmoli) în eter (45 ml) s-a tratat la -78°C cu terț-butilitriu (1,7 M în pentan, 5,9 ml, 10,1 mmoli). După agitare la -78°C timp de 10 min, amestecul s-a tratat cu trimetilborat (1,3 ml, 11,5 mmoli) și apoi s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat și reziduul s-a distilat azeotropic de două ori cu metanol, obținându-se un produs solid galben pal (3,5 g).

Produsul solid brut s-a supus la o cuplare Suzuki cu compusul **44B** (2,37 g) conform Metodei Generale 1. După cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant s-a obținut compusul **44C** (39%) sub formă de ulei galben.

D. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **44C** (1,45 g, 1,9 mmoli) s-a tratat cu soluție de acid sulfuric 2M (11 ml) și etanol (11 ml) la temperatura camerei timp de 6 h. S-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (pH final 7) și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Extractele

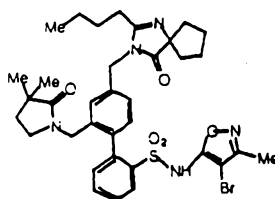
organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat obținându-se compusul brut **44D** (0,91 g) sub formă de solid aproape alb.

E. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **44D** (0,91 g) a reacționat cu clorhidrat de 4-amino-2,2-dimetilbutanoat de etil conform Metodei Generale 5. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:3 ca eluant și s-a obținut compusul din titlu (230 mg, 18% pe două etape) sub formă de solid galben ; MS m/e 687 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,58 min (Metoda A); puritate HPLC 95%.

Exemplul 45

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-bromo-3-metil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-(2-metoxietoximetil)-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2-bromobenzensulfonamidă

Compusul **25A** (10,0 g, 31,5 mmoli) a reacționat cu clorură MEM conform procedurii din exemplul 25, etapa B. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 și s-a obținut 4,8 g compus **45A** (38%) sub formă de ulei galben.

B. Acid [2-[(3-metil-5-izoxazolil)](2-metoxietoxi)metil]amino[sulfonil]fenil]boric

S-a adăugat n-butilitriu (soluție 1,35 M în hexani, 9,7 ml, 13 mmoli) , prin picurare, timp de peste 5 min la o soluție 0,2M de compus **45A** (4,8 g, 12 mmoli) în THF la -90°C. După 10 min, s-a adăugat trimetilborat (1,6 ml, 14 mmoli) și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 30 min. Amestecul s-a răcit la 0°C și s-a tratat cu 21 ml de soluție 3N de acid clorhidric, după care s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de peste 30 min. S-a adăugat soluție salină și amestecul s-a

extras cu diclorometan. Extractele reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat, obținându-se compusul **45B** (5,3 g) sub formă de ulei galben.

C. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(2-metoxietoximetil)-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2'-formil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **45B** (4,5 g) s-a supus la o cuplare Suzuki cu compusul **5E** conform Metodei Generale 1. Prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:2 ca eluant s-a obținut compusul **45C** (1,30 g, 17%) sub formă de ulei galben.

D. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoxazolil)-N-[2-metoxietoxi)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **45C** (420 mg, 0,66 mmoli) a reacționat cu clorhidrat de amino-2,2-dimetilbutanoat de etil și cianoborohidru de sodiu utilizând un procedeu similar cu cel din exemplul 8, etapa B. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:3 ca eluant și s-a obținut compusul **45D** (150 mg) sub formă de ulei galben.

E. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

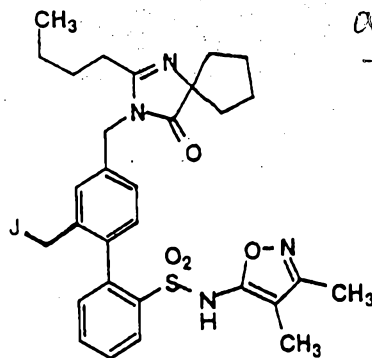
Compusul **45D** (110 mg) a fost deprotejat conform Metodei Generale 7. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând cloroform/metanol 95:5 ca eluant și s-a obținut compusul **45E** (50 mg) sub formă de solid alb.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-bromo-3-metil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **45E** (33 mg) a fost bromurat utilizând NBS conform procedurii utilizat în exemplul 26. După purificare prin TLC preparativă a reziduului brut, s-a obținut compusul din titlu (4 mg) sub formă de pulbere albă; MS m/e 724, 726 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,53 min (Metoda A); puritate HPLC 98%.

Exemplele 46 până la 97

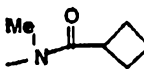
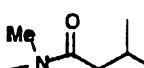
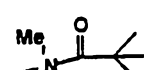
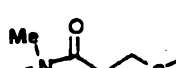
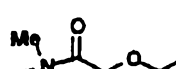
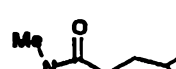
Următorii compuși **46** până la **97** s-au preparat în fază de soluție prin metoda chimică combinatorie utilizând compusul **2I** și acidul carboxilic corespunzător, în prezență de diizopropilcarbodiimidă. Producții s-au purificat prin cromatografie cu schimb de ioni, conform Metodei Generale. Perioadele de retenție HPLC s-au determinat utilizând Metoda HPLC.

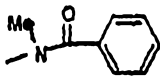
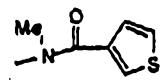
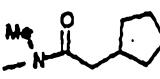
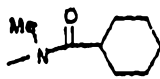
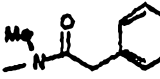
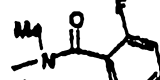
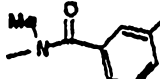


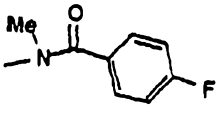
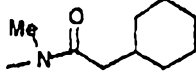
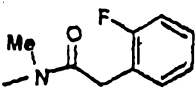
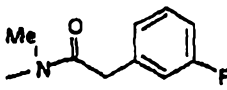
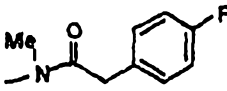
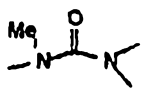
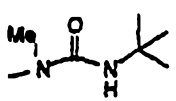
Q-2009-00528--
-01-07-1999--

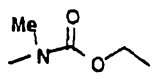
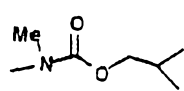
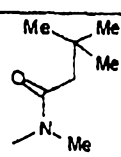
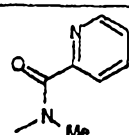
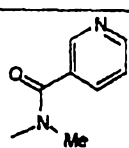
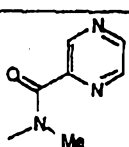
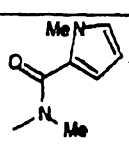
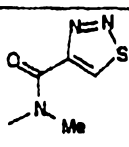
567

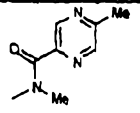
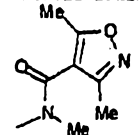
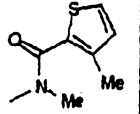
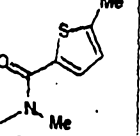
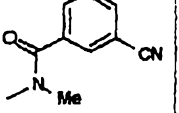
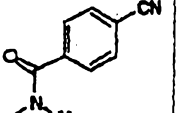
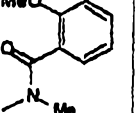
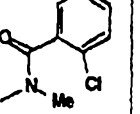
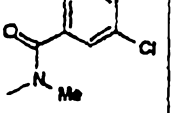
Ex. No.	Compus	J	HPLC Timp de retentie (min)	LRMS m/z [MH ⁺]
46	4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(formilmetilamino)-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida		3.23	606
47	N-[(4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)metil]-N-metilpropanamida		3.28	634
48	N-[(4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)metil]-N-metilciclopropancarbox-amida		3.33	646
49	N-[(4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)metil]-N,2-dimetilpropanamida		3.41	648
50	N-[(4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)metil]-N-metilbutanamida		3.45	648
51	N-[(4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)metil]-2-metoxi-N-metilacetamida		3.29	650
52	N-[(4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)metil]-N-metil-4-pentinmida		3.32	658

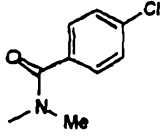
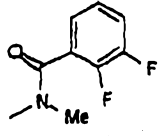
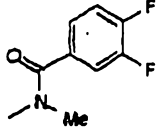
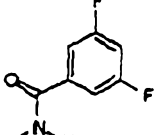
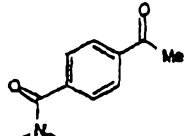
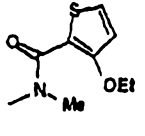
53	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciclobutancarbox-amida		3.50	660
54	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbutanamida		3.57	662
55	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,2,2-trimetilpropanamida		3.80	662
56	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-metoxi-N-metilpropanamida		3.38	664
57	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-etoxi-N-metilacetamida		3.25	664
58	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-furancarboxamida		3.30	672
59	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,4-dimetilpentanamida		3.95	676

60	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzamida		3.66	682
61	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-tiofencarboxamida		3.59	688
62	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciclopentanacet-amida		3.82	686
63	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciclohexancarbox-amida		3.76	686
64	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbenzamida		3.82	696
65	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzonacetamida		3.78	696
66	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluoro-N-metilbenzamida		3.46	700
67	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluoro-N-metilbenzamida		3.53	700

68	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluoro-N-metilbenzamida		3.72	700
69	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciclohexanacet-amida		3.96	702
70	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluoro-N-metilbenzenacetamida		3.79	714
71	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluoro-N-metilbenzenacetamida		3.82	714
72	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluoro-N-metilbenzenacetamida		3.82	714
73	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,N',N'-trimetilurea		3.44	649
74	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-metilurea		3.74	677

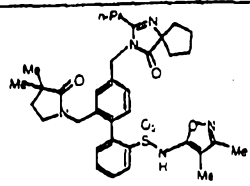
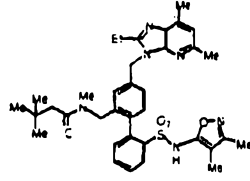
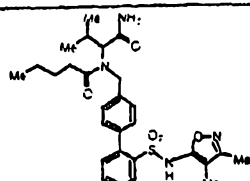
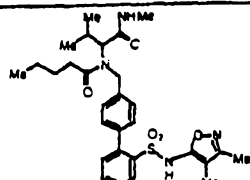
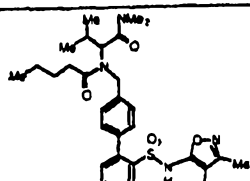
75	[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]acid metilcarbamic etilester		3.69	650
76	[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]acid metilcarbamic 2-metilpropilester		4.01	678
77	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,3-trimetilbutanamida		3.85	676
78	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-piridincarboxamida		3.33	683
79	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridincarboxamida		3.16	683
80	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridinacarboxamida		3.27	684
81	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,1-dimetil-1H-pirol-2-carboxamida		3.64	685
82	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida		3.36	690

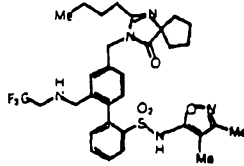
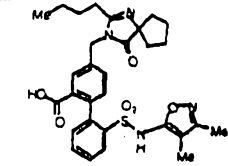
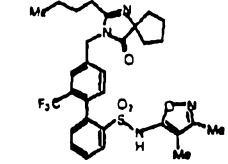
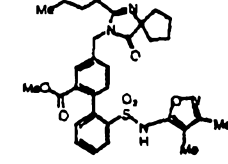
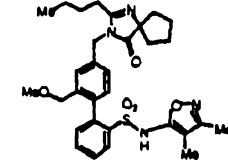
83	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-pirazincarboxamida		3.37	698
84	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,5-trimetil-4-izoxazolcarboxamida		3.42	701
85	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetil-2-tiofencarboxamida		3.66	702
86	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-tiofencarboxamida		3.72	702
87	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-ciano-N-metilbenzamida		3.45	707
88	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-ciano-N-metilbenzamida		3.49	707
89	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoxi-N-metilbenzamida		3.63	712
90	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-cloro-N-metilbenzamida		3.77	717
91	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-cloro-N-metilbenzamida		3.84	717

92	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-4-cloro-N-metilbenzamida		3.87	717
93	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-2,3-difluoro-N-metilbenzamida		3.66	718
94	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-3,4-difluoro-N-metilbenzamida		3.76	718
95	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-3,5-difluoro-N-metilbenzamida		3.76	718
96	4-Acetil-N-[[4-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-N-metilbenzamida		3.48	724
97	N-[[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-3-etoxi-N-metil-2-tiofencarboxamida		3.63	732

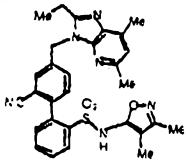
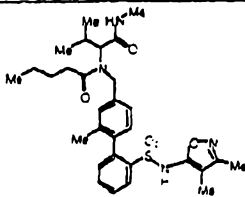
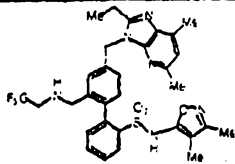
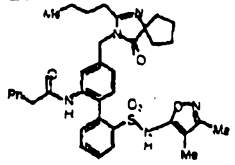
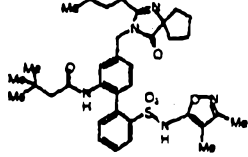
Următoarele exemple au fost sintetizate prin combinaări ale Metodelor Generale.

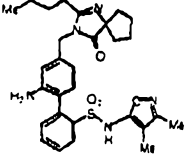
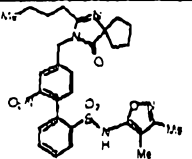
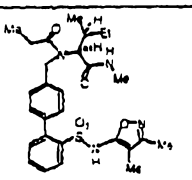
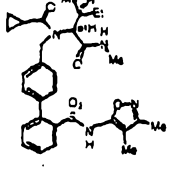
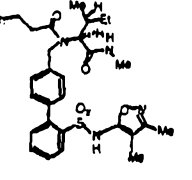
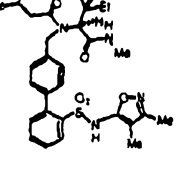
E X E M P L U	S T R U C T U R A	N U M E	M A T E R I A L I N I T I A L	Metode generale aplicate (rand., %)	M/z (MR)	HPLC % Puritate	HPLC Timp de retentie, min (metoda)
98		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4,7 (32)	535	>98	15.00 (I)
99		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(propilsulfonyl)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	123	24 (67)	656	98	14.58 (E)
100		N-[(2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valin metil ester	P17	5,6 (16); 9 (60)	556	>98	16.27 (F)
101		N-[(2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valin	100	15 (40)	542	>98	13.55 (F)

102		N-((3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-propil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	5C	4 (65): 19.1 (70); 5 (36): 9 (50)	646	97	7.92 (E)
103		N-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-N,3,3-trimetilbutanamida	2G	4 (32): 7.6 (80)	657	>98	25.45 (B)
104		N''-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	101	12. NH (70)	541	98	11.39 (B)
105		N''-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	101	12, MeNH, (67)	555	98	11.27 (F)
106		N''-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil-N,N-dimetil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	101	12, Me,NH (12)	569	94	12.28 (F)

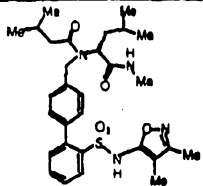
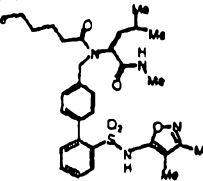
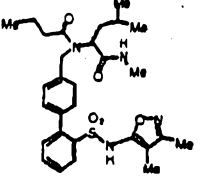
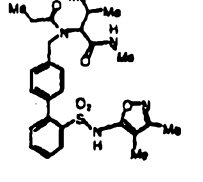
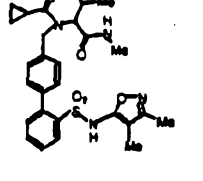
107		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[[2,2,2-trifluoretil)amino]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P4	3 (90); 4 (37); 5 (56); 8, EtOH (31)	646	>99	3.46 (A)
108		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-acid carboxilic	110	15 (62)	578	95	3.16 (A)
109		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P9	4 (60); 10 (90)	603	94	2.33 (D)
110		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-acid carboxilic metil ester	methyl 2-bro- mo-5- methyl- benzo- ate	13, 4 (61); 1 (50); 8, MeOH (34)	593	96	3.42 (A)
111		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2	4 (53); 7 (58)	579	>98	16.26 (E)

112		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P11	4 (82); 7 (85)	553	>99	25.90 (B)
113		2'-(Cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P12	16, 3, 4 (35); 8, EtOH (81)	555	97	3.16 (A)
114		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P12	16, 3, 4 (35); 8, EtOH (52)	574	96	3.36 (A)
115		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P3	3 (88); 4 (45); 10 (40)	560	>97	3.31 (C)
116		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P7	11 (83); 2 (87); 4 (70); 1 (35); 7 (20)	549	98	27.21 (B)

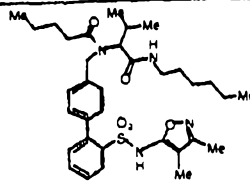
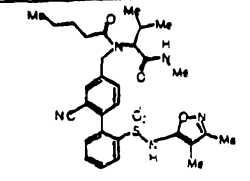
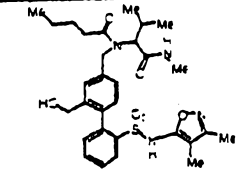
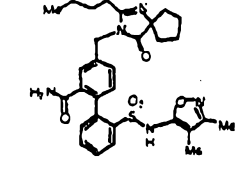
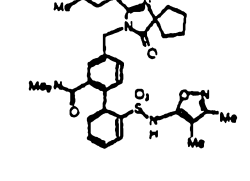
117		2'-Ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P3	3 (88); 4 (45); 10 (38)	541	98	3.10 (A)
118		N'-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-metil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P15	5 (39); 6 (92); 10 (30)	569	>99	2.15 (H)
119		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P4	3 (90); 4 (49); 5 (83); 10 (15)	627	89	3.10 (A)
120		N-[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]benzenacetamida	122	6 (27)	668	97	14.97 (I)
121		N-[4-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-3,3-dimetilbutanamida	122	6 (36)	648	>98	16.38 (I)

122		2'-Amino-4'-[(2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-yl)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	123	18 (75)	550	>98	8.39 (I)
123		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-yl)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-nitro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P22	7 (93)	580	>98	11.17 (I)
124		N''-[(2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopropil)-L-izoleucinamida	P16	5 (85); 6, 10 (62)	541	96	1.00 (G)
125		N''-[(Ciclopropilcarbonil)-N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamida	P16	5 (85); 6, 10 (62)	553	96	1.09 (G)
126		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-izoleucinamida	P16	5 (85); 6, 10 (64)	617	95	1.63 (G)
127		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(3-metil-1-oxobutil)-L-izoleucinamida	P16	5 (85); 6, 10 (58)	569	98	1.47 (G)

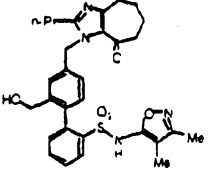
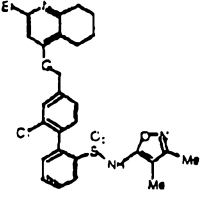
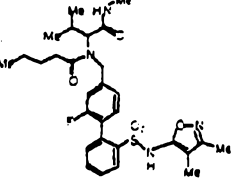
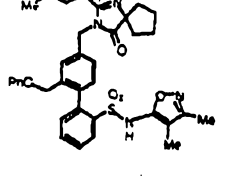
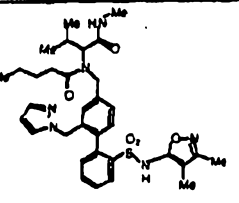
128		N''-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxohexil)-L-izoleucinamida	P16	5 (85); 6, 10 (75)	583	98	1.74 (G)
129		N''-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxobutil)-L-izoleucinamida	P16	5 (85); 6, 10 (62)	555	95	1.31 (G)
130		N''-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopropil)-L-leucinamida	P16	5 (83); 6, 10 (75)	541	90	1.01 (G)
131		N''-(Ciclopropilcarbonil)-N''-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-leucinamida	P16	5 (83); 6, 10 (79)	553	95	1.11 (G)
132		N''-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-leucinamida	P16	5 (83); 6, 10 (20)	617	95	1.08 (G)
133		N''-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(fenilacetil)-L-leucinamida	P16	5 (83); 6, 10 (20)	603	95	1.68 (G)

134		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(3-metil-1-oxobutil)-L-leucinamida	P16	5 (83); 6, 10 (62)	569	90	1.51 (G)
135		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxohexil)-L-leucinamida	P16	5 (83); 6, 10 (47)	583	97	1.76 (G)
136		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxobutil)-L-leucinamida	P16	5 (83); 6, 10 (64)	555	94	1.29 (G)
137		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopropil)-L-valinamida	P16	5 (89); 6, 10 (39)	527	90	0.73 (G)
138		N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamida	P16	5 (89); 6, 10 (66)	539	98	0.89 (G)

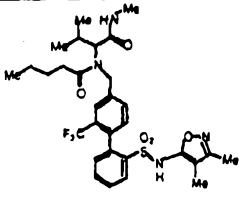
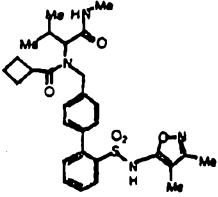
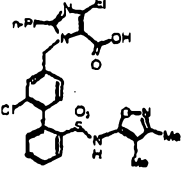
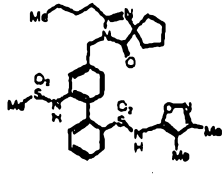
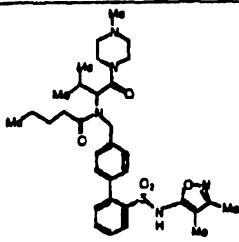
139		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-vanilamida	P16	5 (89); 6, 10 (6)	603	95	1.63 (G)
140		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(fenilacetil)-L-vanilamida	P16	5 (89); 6, 10 (54)	589	93	1.53 (G)
141		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(3-metil-1-oxobutil)-L-vanilamida	P16	5 (89); 6, 10 (45)	555	98	1.37 (G)
142		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxohexil)-L-vanilamida	P16	5 (89); 6, 10 (61)	569	98	1.58 (G)
143		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxobutil)-L-vanilamida	P16	5 (89); 6, 10 (43)	541	98	1.65 (G)
144		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N''-(1-oxopentil)-L-vanilamida	P17	5 (87); 6 (93); 9 (65); 15 (85); 12 (65)	569	>97	12.94 (F)

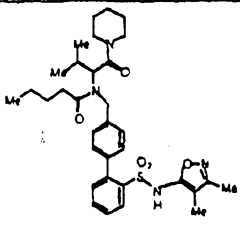
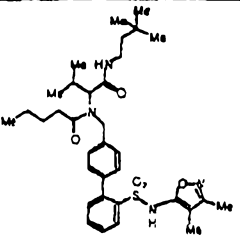
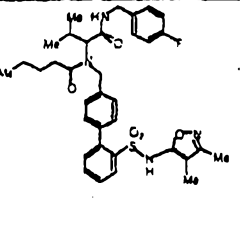
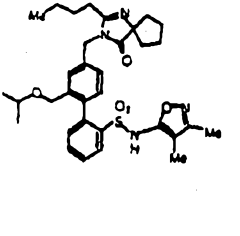
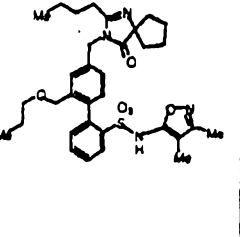
145		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-hexil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P17	5 (87); 6 (93); 9 (65); 15 (85); 12 (65)	625	>98	22.19 (F)
146		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][2-ciano[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P3	17 (58); 5.6 (49); 10 (14)	580	>98	3.78 (C)
147		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][2-hidroksilmetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P1	5 (77); 6 (92); 10 (17)	585	94	3.82, 3.90 (A) (doi di- astero- meri)
148		4-[[2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il]metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-2-carboxamida	108	12 (33)	578	99	3.16 (A)
149		N,N-Dimetil-4-[[2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il]metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-2-carboxamida	108	12 (61)	606	99	3.22 (A)

150		N-Metil-4-[(2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-carboxamida	108	12 (93)	592	99	3.17 (A)
151		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(metoximetil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2	11 (87); 3 (38); 8 (42)	577	>98	11.58 (E)
152		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P13	4 (20); 7 (27)	508	>98	22.83 (B)
153		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P13	21 (60); 7 (20)	547	>98	23.29 (B)
154		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(metoximetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P20	5 (90); 6 (90); 7 (42)	599	>98	12.71, 12.95 (F), migreaza ca diastereomeri

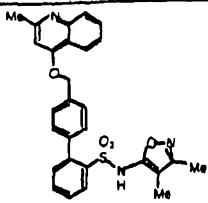
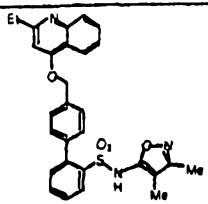
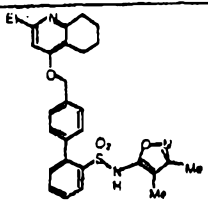
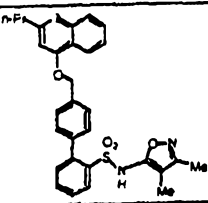
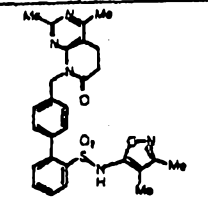
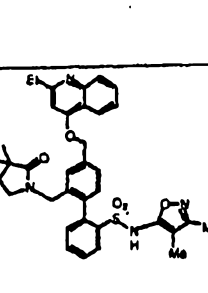
155		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P14	21 (29); 8. EtOH (32)	563	>98	2.99 (A)
156		2'-Cloro-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P10	4, 8 (33)	553	97	1.69 (D)
157		N''-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P6	5 (30); 6 (34); 7 (45)	573	>98	30.02 (B)
158		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(fenoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	42A	3 (70); 22 (68); 7 (76)	641	94	19.91 (I)
159		N''-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(1H-pirazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P1	5 (77); 6 (92); 3 (99); 4 (69); 23 (18)	635	95	4.08 (A)

160		N''-(Ciclopropilcarbonil)-N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamida	P16	5 (85); 6, 10 (28)	553	88	2.58 (D)
161		N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N''-(1-oxobutil)-L-valinamida	P16	5 (85); 6, 10 (33)	555	93	2.82 (D)
162		N''-(Ciclopropilcarbonil)-N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamida	P2	5 (50); 6, 8, EtOH (56)	597	>98	2.50, 2.63 (D) (migreaza ca diastere- omeri)
163		N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N''-(1-oxobutil)-L-valinamida	P2	5 (50); 6, 8, EtOH (59)	599	96	2.92, 3.02 (D) (migreaza ca diastere- omeri)
164		N''-[[2'-Cloro-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P5	5 (69); 6, 10 (50)	590	96	3.03 (D)

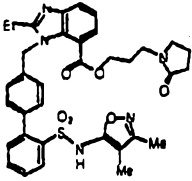
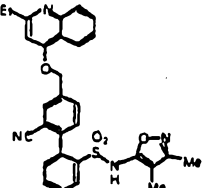
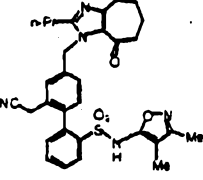
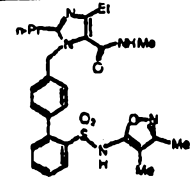
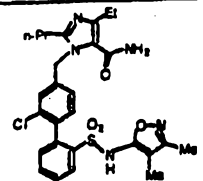
165		N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl]-2-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	P6	5 (80); 6, 10 (83)	623	95	2.93, 3.05 (D) (migreaza ca diastere- omeri)
166		N''-(Ciclobutilcarbonil)-N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamida	P16	5 (85); 6, 10 (35)	553	98	2.82 (D)
167		1-[[2-chloro-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-acid carboxylic	P10	22 (60); 8, EtOH (90); 15 (99)	558	>98	3.04 (A)
168		4'-[(2-butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(metilsulfonyl)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	122	24 (25)	628	>98	11.48 (E)
169		(S)-N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]propil]pentanamida	101	12 (43)	624	>98	28.26 (B)

170		(S)-N-[(2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(2-piperidinil)carbonil]propil]pentanamida	101	12 (30)	609	>98	34.45 (B)
171		N-(3,3-Dimetilbutil)-N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	101	12 (38)	625	>98	33.97 (B)
172		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	101	12 (38)	649	>98	32.90 (B)
173		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(metiletoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	42A	2 (67); 4 (51); 7 (62)	607	97	13.59 (E)
174		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(propoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	42A	2 (67); 4 (49); 7 (68)	607	>97	20.61 (E)

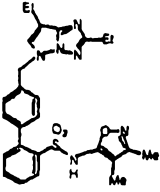
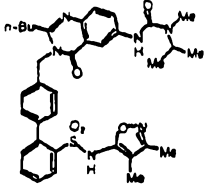
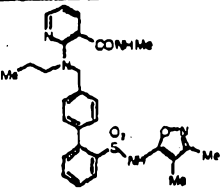
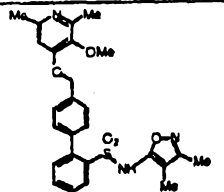
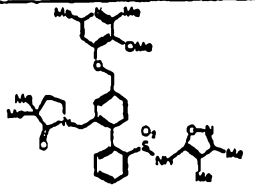
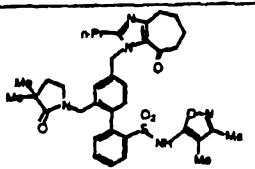
175		4-Cloro-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamida	P19	22 (87); 25 (47); 8, H ₂ O (99); 12 (35)	529	>98	3.69 (A)
176		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-fluoro-4'-[[1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P8	21 (15); 7 (16)	551	>98	5.78 (J)
177		4'-[[2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il]metil]-2'-[[1,2-dihidro-2-oxo-1-piridinil]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	42A	2 (67); 4 (72); 7 (21)	642	>97	13.59 (E)
178		4'-[[2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P1	3 (96); 4, 11 (35); 3, 4, 7 (13)	615	97	3.42 (A)
179		2-Butil-4-cloro-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxamida	P19	22 (43); 25; 8, H ₂ O; 12 (19)	543	94	3.82 (A)

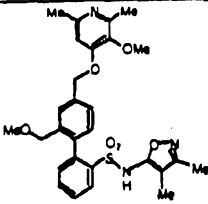
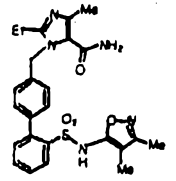
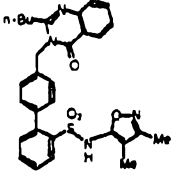
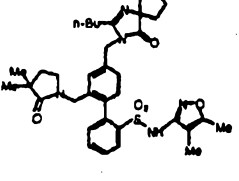
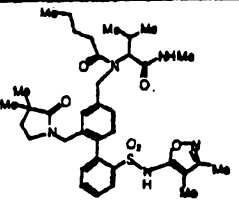
180		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-metil-4-chinolinil)oxi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (79); 8, EtOH (26)	500	98	22.4 (B)
181		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oxi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (49); 8, EtOH (30)	514	93	23.25 (B)
182		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4-chinolinil)oxi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (79); 8, EtOH (3)	518	93	3.49 (A)
183		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-propil-4-chinolinil)oxi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (47); 8, EtOH (20)	528	97	3.50 (A)
184		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dimetil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (79); 8, EtOH (20)	518	>98	3.05 (A)
185		4'-[[[(2-Etil-4-chinolinil)oxi] metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (20); 8, EtOH (33)	639	93	3.43 (A)

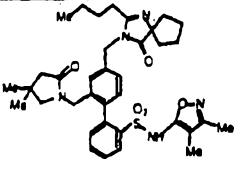
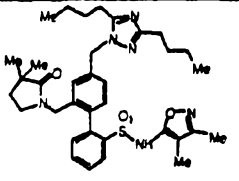
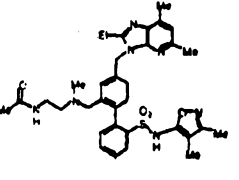
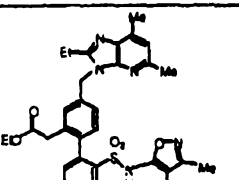
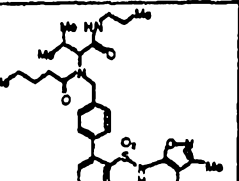
186		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oksi]metil[[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (63); 8, EtOH (8)	643	92	3.79 (C)
187		3-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-N-metil-3H-benzimidazol-4-carboxamida	31	12 (12)	544	92	2.80 (A)
188		1-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-acid carboxilic fenilmetil ester	31	20 (55)	621	96	3.95 (C)
189		1-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-acid carboxilic 2-feniletil ester	31	20 (12)	635	>98	4.03 (C)
190		1-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-acid carboxilic 2-(2-oxo-1-pirolidinil)etil ester	31	20 (45)	642	>98	3.15 (C)

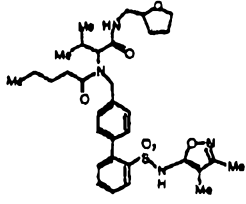
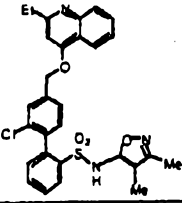
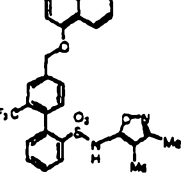
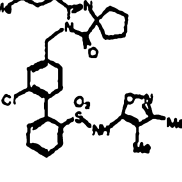
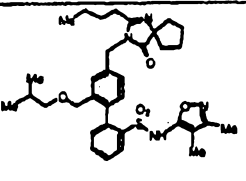
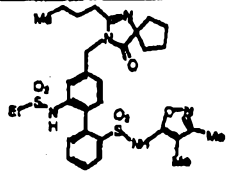
191		1-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-acid carboxilic 3-(2-oxo-1-pirolidinil)propil ester	31	20 (30)	656	>98	3.21 (C)
192		2'-Ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[2-etil-4-chinolilil]oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P8	3, 4 (59); 10 (60)	539	>98	3.01 (C)
193		2'-(Cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P12	16, 3 (73); 21 (46); 8, EtOH(16)	572	96	2.95 (A)
194		3-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-N-metil-2-propil-3H-imidazol-4-carboxamida	40B	12, MeNH ₂ (12)	536	>98	2.88 (C)
195		1-[[2-Cloro-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamida	167	12, NH ₂ (17)	557	>98	3.08 (A)

196		3-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-2-propil-3H-imidazol-4-carboxamida	40B	12, NH ₃ (16)	522	>98	2.79 (C)
197		3-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoxi-N-metil-3H-benzimidazol-4-carboxamida	29	12, MeNH ₂ (32)	560	>98	3.31 (A)
198		3-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoxi-N,N-dimetil-3H-benzimidazol-4-carboxamida	29	12, Me,NH (5)	574	>98	3.42 (A)
199		2-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propil amino]-3-acid piridinacarboxilic	P18	4, 15, 7 (34)	521	99	23.4 (B)
200		4'-[(3,5-Dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4, 7 (77)	522	99	28.4 (B)
201		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	21, 7 (55)	533	99	21.5 (B)

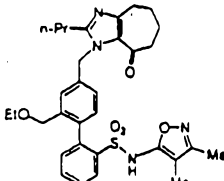
202		4'-[(2,7-Dietil-5H-pirazolo(1,5-b)[1,2,4]triazol-5-yl)methyl]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4, 7 (33)	505	99	21.8 (B)
203		N-[2-Butil-3-[(2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-3,4-dihidro-4-oxo-6-chinazolinil]-N'-metil-N'-(1-metiletil)uree	P18	4, 7 (71)	657	99	28.7 (B)
204		2-[(2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]propil amino]-N-metil-3-piridincarbox amida	199	12 (98)	534	99	23.8 (B)
205		4'-[(3-Metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4 (59); 8 (74)	494	98	6.99 (I)
206		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	20A	2 (82); 4 (82); 8 (81)	619	96	14.02 (E)
207		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	20A	2 (82); 21, 9 (54)	658	97	15.56 (E)

208		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2	4 (45); 8 (63)	538	99	10.60 (E)
209		3-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-carboxamida	P19	22 (35); 7 (67)	494	>97	7.96 (E)
210		4'-[(2-Butil-3,4-dihidro-4-oxo-3-chinazolil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P18	4, 7 (13)	543	98	25.52 (I)
211		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-piridinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	17	5 (36)	660	98	14.51 (I)
212		N''-[[2'-[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-piridinil)metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N''-(1-oxopentil)-L-valinamida	20A	17 (80); 5 (95); 6 (95); 7 (42)	680	97	13.13, 14.66 (F) migreaza ca diastere- omeri

213		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	3	5 (58)	660	>98	24.60 (B)
214		4'-[(3,5-Dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	20A	4 (52); 9 (57)	647	97	23.53 (I)
215		N-[2-[[[(2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metil amino]etil]acet amida	23B	5, 12 (4); 8 (15)	644	89	2.69 (A)
216		4-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-acid acetic etil ester	113	8, EtOH (13)	602	90	3.41 (A)
217		N''-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N''-(1-oxopentil)-N-propil-L-valinamida	101	12 (65)	583	>98	14.97 (F)

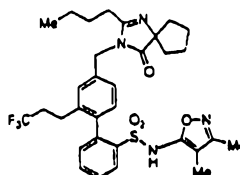
218		N''-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N''-(1-oxopentil)-N-[(tetrahydro-2-furanil)metil]-L-valinamida	101	12 (43)	625	>98	14.06 (F)
219		2'-Cloro-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]2-sulfonamida	P10	4 (90); 8 (65)	549	98	1.68 (D)
220		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oxi]metil]-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P9	4, 8 (30)	582	97	1.75 (D)
221		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-cloro-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P10	4, 8 (42)	570	98	2.13 (D)
222		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(2-metilpropoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	42A	2 (67); 4 (49); 7 (85)	621	>98	23.07 (B)
223		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(etilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	123	24 (33)	642	98	14.32 (E)

224		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(2,2,2-trifluoroetoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2A	4, F ₃ CCH ₂ OH (89); 14 (76); 1 (67); 11 (95); 2 (90); 4 (85); 7 (85)	647	>97	20.15 (E)
225		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(2-fluoroetoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2A	4, FCH ₂ CH ₂ OH (72); 14 (65); 1 (68); 11 (95); 2 (85); 4 (80); 7 (90)	611	>97	15.94 (E)
226		N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-etoximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2A	4, EtOH (77); 14 (80); 1 (75); 11 (95); 2 (77); 22 (43); 7 (74)	552	97	12.60 (E)
227		4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-etoximetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida	P2A	4, EtOH (77); 14 (80); 1 (70); 11 (98); 2 (80); 4 (83); 7 (86)	593	>98	18.75 (E)

228		N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă	P2A	4, EtOH (77); 14 (80); 1 (75); 11 (95); 2 (77); 21 (); 7 ()	591	>98	20,07 (B)
-----	---	---	-----	---	-----	-----	-----------

Exemplul 229

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(3,3,3-trifluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 3-Bromo-4-metoxibenzaldehid dimetil acetal

O soluție de 3-bromo-4-metoxibenzaldehidă (19,2 g, 89 mmoli) și trimetilortoformiat (14,8 ml, 140 mmoli) în 150 ml metanol s-a tratat la temperatura camerei cu soluție concentrată de acid sulfuric (10 μl). După agitare timp de 16 h, amestecul s-a tratat cu carbonat de potasiu (70 mg) și solventul a fost evaporat. Reziduul s-a porționat între diclorometan și soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se compusul **229A** (22,6 g) sub formă de ulei brun, care a fost utilizat fără altă purificare.

B. 4-Metoxi-3-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehyd dimetil acetal

O soluție de compus **229A** (15,8 g, 60 mmoli) în THF uscat (120 ml) s-a adăugat

la șpan de magneziu (4,1 g, 170 mmol) , la temperatura camerei. Amestecul s-a încălzit la 60°C timp de 5 min , ceea ce a inițiat o reacție exotermică . Baia de încălzire s-a îndepărtat și amestecul s-a lăsat să refluxeze ușor. După potolirea reacției (aproximativ 5 min), amestecul s-a încălzit la reflux timp de încă alte 20 min și apoi s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei. Supernatantul de culoare verde clar s-a transferat printr-o canulă din excesul de magneziu într-un recipient separat conținând iodură de cupru (I) (575 mg, 3,0 mmoli) , sub atmosferă de azot. La acest amestec s-a adăugat 1-iodo-3,3,3-trifluoropropan (15 g, 67 mmoli) și amestecul rezultat s-a lăsat sub agitare timp de 16 h, în care timp s-a dezvoltat un precipitat gros, alb. S-a adăugat soluție apoasă de clorură de amoniu, acetat de etil și hexani și stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu. După evaporare urmată de cromatografie pe silicagel a reziduului utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant, s-au obținut 7,7 g ulei , galben slab, mobil, care a fost un amestec de 6 : 1 (raport molar) de compus **229B** și 4-metoxibenzaldehid dimetil acetal, așa cum s-a determinat prin RMN protonic. Acest amestec s-a utilizat fără altă purificare.

C. 4-Metoxi-3-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehydă

Amestecul de compus **229B** (7,7 g) s-a supus hidrolizei cu acid clorhidric conform Metodei Generale 19. Uleiul galben, brut, rezultat (8,0 g) a fost un amestec 6 : 1 (raport molar) de compus **229C** și 4-metoxibenzaldehidă și s-a utilizat fără altă purificare.

D. 4-Hidroxi-3-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehydă

O soluție de amestec de compus **229C** (8,0 g, 35 mmoli) în diclorometan (5 ml) s-a tratat la 0°C cu tribromură de bor (55 ml de soluție 1,0 M în diclorometan). Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. S-a adăugat soluție apoasă 10% de fosfat acid de dipotasiu și stratul apos s-a extras cu două porțiuni de diclorometan. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au evaporat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant, obținându-se 2,0 de compus **229D** sub formă de solid portocaliu (impurificat cu 4-hidroxibenzaldehidă).

E. 4-(Trifluorometansulfoniloxi)-3-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehydă

O soluție de amestec de compus **229D** (2,0 g, 9 mmoli) și N,N-diizopropiletilamină (2,4 ml, 14 mmoli) în diclorometan (40 ml) s-a tratat, prin picurare , la -78°C, cu anhidridă trifluorometansulfonică (1,9 ml, 11 mmoli). Amestecul s-a agitat la această temperatură timp de 15 min după care s-a completat adiția. S-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat

de sodiu și amestecul s-a agitat și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Straturile s-au separat și stratul apos a fost extras cu două porțiuni de diclorometan. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu, s-au evaporat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se mai întâi compusul **229D** recuperat (540 mg) și apoi fracțiunea de produs (380 mg) sub formă de ulei portocaliu. Fracțiunea de produs a fost un amestec 2 : 1 (raport molar) de compus **229E** și 4-(trifluorometansulfoniloxi)benzaldehydă, așa cum s-a determinat prin RMN protonic.

F. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-(3,3,3-trifluoropropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **229E** (380 mg, 1,1 mmoli) și acid [2-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]amino]sulfonil]fenil]boric (925 mg, 2,2 mmoli) în dioxan (10 ml) a fost pulverizată cu azot timp de 15 min.

S-a adăugat tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) (130 mg, 0,11 mmoli), urmat de fosfat de potasiu pulbere (460 mg, 2,2 mmoli). Amestecul s-a încălzit la 85°C, timp de 5 h, apoi solventul a fost evaporat. Rezidul a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, pentru a se obține fracțiunea de produs (550 mg) sub formă de ulei portocaliu. Fracțiunea de produs a fost un amestec 2 : 1 (raport molar) de compus **229F** și produsul corespunzător 2'-H, așa cum s-a dovedit prin RMN protonic.

G. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-hidroximetil-2'-(3,3,3-trifluoropropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Amestecul de compus **229F** (550 mg, 0,9 mmoli) s-a supus reducerii cu borohidruură de sodiu, conform Metodei Generale 14. Reziduul brut s-a cromatografiat direct pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant, obținându-se fracțiunea de produs (355 mg) sub formă de ulei de culoarea ambrei. Fracțiunea de produs a fost un amestec 2 : 1 (raport molar) de compus **229G** și produsul corespunzător 2'-H, așa cum s-a dovedit prin RMN protonic.

H. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazol)-4'-(metansulfoniloxi)metil-2'-(3,3,3-trifluoropropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Amestecul de compus **229G** (350 mg, 0,63 mmoli) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător, conform Metodei Generale 3. Intregul produs brut **229H** s-a utilizat direct în etapa următoare.

- I. 4'-[(Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(3,3,3-trifluoropropil)-N-[(2-trimetilsilil) etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

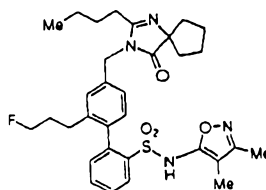
Compusul **229H** s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]-non-1-en-4-ona, conform Metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 2 : 1 ca eluant, obținându-se fracțiunea de produs (370 mg) sub formă de ulei portocaliu deschis. Frațiunea de produs a fost un amestec 2 : 1 (raport molar) de compus **229I** și produsul corespunzător 2'-H, așa cum s-a dovedit prin RMN protonic.

- J. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(3,3,3-trifluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Amestecul de compus **229I** a fost deprotejat conform Metodei Generale 8. Produsul brut (care conținea contaminantul 2'-H) s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, urmată de extracție cu acetat de etil din tampon de fosfat de potasiu la pH 8. În final, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetona 2 : 1 ca eluant, s-a obținut compusul din titlu (120 mg) sub formă de spumă albă; LRMS m/z 631 (ESI + mod); timp de retenție HPLC 3,78 min (Metoda C); puritate HPLC >98%.

Exemplul 230

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(3-fluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



- A. 3-(2-Propenil)-4-(trifluorometansulfoniloxi)benzoat de metil

4-Hidroxi-3-(2-propenil)benzoat de metil (12,0 g, 62,4 mmoli, preparat conform W.J. Greenlee ș.a., WO 91/91/11999) s-a tratat cu anhidridă trifluorometansulfonică conform procedeului din exemplul 229, etapa E. Produsul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant, obținându-se 17,4 g de compus **230A** sub

formă de ulei galben.

B. 3-(3-Hidroxiopropil)-4-(trifluorometansulfoniloxi)benzoat de metil

S-a adăugat complex boran-THF (soluție 1,0 M în THF, 32 ml, 32 mmoli) s-a adăugat la o soluție de compus **230A** (8,5 g, 26 mmoli) în THF, la 0°C. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h și apoi s-a răcit la 0°C. O soluție 1,0 M de tampon fosfat de sodiu/potasiu (pH 7,50 ml) a fost adăugată, urmată de soluție apoasă 30% de peroxid de hidrogen (9,0 ml). Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, apoi s-au adăugat apă și EtOAc. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a evaporat. Produsul brut a fost cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 1 : 1 ca eluant și s-au obținut 4,3 g de compus **230B** sub formă de ulei galben.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(3-hidroxiopropil)-4'-(metoxycarbonil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin cuplarea Suzuki a compusului **230B** (1,3 g, 3,8 mmoli) conform procedurii din exemplul 229, etapa F, s-a obținut compusul **230C** (750 mg) sub formă de ulei portocaliu, urmată de cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1 : 1 ca eluant.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(3-fluoropropil)-4'-(metoxycarbonil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **230C** (750 mg, 1,3 mmoli) în diclorometan (3 ml) s-a tratat la -78°C, cu trifluorură de (dietilamino)sulf (0,21 ml, 1,6 mmoli). Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După 15 min, s-a adăugat apă și stratul apos s-a extras cu două porțiuni de diclorometan. Extractele organice s-au uscat peste sulfat de sodiu, s-au concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant, obținându-se compus **230D** (175 mg) sub formă de ulei galben.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(3-fluoropropil)-4'-(hidroximetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **230D** (175 mg, 0,3 mmoli) în THF (5 ml) s-a tratat cu DIBAL-H (0,53 ml de soluție 1,5 M în toluen, 0,8 mmoli) la -78°C. Temperatura s-a lăsat să se ridice la -25°C și amestecul a fost agitat timp de 2 h. S-au adăugat apă (2 ml) și eter (10 ml) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul a fost filtrat și filtratul s-a concentrat, obținându-se compusul **230E** brut (110 mg) sub formă de ulei incolor.

F. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(3-fluoropropil)-4'-(metansulfoniloxi)metil-N-[(2-

trimetilsilil) etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **230E** (110 mg, 0,2 mmoli) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător, conform Metodei generale 3. Produsul brut **230F** s-a utilizat în întregime, direct în etapa următoare.

G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(3-fluoropropil)-N-[(2-trimetilsilil) etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

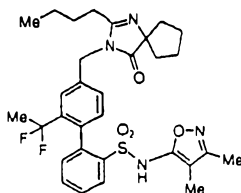
Compusul **230F** s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4, obținându-se compusul **230G** (124 mg) sub formă de ulei incolor, care s-a utilizat fără altă purificare.

H. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(3-fluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **230G** (124 mg, 0,2 mmoli) a fost deprotejat conform Metodei Generale 8 (EtOH). Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant, obținându-se compusul din titlu (23 mg) sub formă de spumă albă; LRMS m/z 595 (ESI + mod); timp de retenție HPLC 2,10 min (Metoda D); puritate HPLC >98%.

Exemplul 231

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-difluoroetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 5-Bromo-2-(trifluorometansulfoniloxi)acetofenonă

5-Bromo-2-hidroxiacetofenonă (3,3 g, 15 mmoli) s-a tratat cu anhidrida trifluorometansulfonică conform procedurii din exemplul 229, etapa E. Reziduul brut a fost preluat în eter și s-a spălat de două ori cu soluție apoasă 10% de fosfat diacid de potasiu și o dată cu soluție salină. Soluția eterică s-a uscat peste sulfat de magneziu și s-a

concentrat , obținându-se produsul brut **231A** (4,7 g) sub formă de ulei portocaliu , care s-a utilizat fără altă purificare.

B. 3-(1,1-Difluoroetil)-4-(trifluorometansulfoniloxi)bromobenzen

Compusul **231A** (4,4 g, 13 mmoli) s-a tratat la temperatura camerei cu trifluorură de (dietilamino)sulf pură (2,5 ml, 19 mmoli) și soluția rezultată s-a agitat la temperatura camerei timp de 40 h. Amestecul s-a turnat peste gheață, s-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și amestecul s-a extras cu trei porțiuni de diclorometan. Extractele reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 5:1 ca eluant , obținându-se compusul **231B** (4,0 g) sub formă de ulei portocaliu.

C. 3-(1,1-Difluoroetil)-4-(trifluorometansulfoniloxi)benzaldehydă

O soluție de compus **231B** (3,8 g, 10 mmoli) și DMF (1,2 ml, 15 mmoli) în THF uscat (60 ml) s-a tratat , prin picurare, la -78°C, cu n-butilitriu (5,0 ml de soluție 2,5M în hexani, 13 mmoli). S-a adăugat soluție apoasă 10 % de fosfat diacid de potasiu și amestecul rezultat s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. S-au adăugat hexani/acetat de etil 1 : 1 și soluție salină și stratul organic s-a colectat, s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a evaporat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant, obținându-se compusul **231B** recuperat (1,4 g) urmat de compus **231 C** (1,2 g) , care a fost sub formă de ulei portocaliu.

D. 2'-(1,1-Difluoroetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-4'-formil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin cuplarea Suzuki a compusului **231C** (1,0 g, 3,2 mmoli) conform procedeului din exemplul 229, etapa F, s-a obținut compusul **231D** (640 mg) sub formă de ulei portocaliu, după cromatografia pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant.

E. 2'-(1,1-Difluoroetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-4'-hidroximetil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **231D** (640 mg, 1,2 mmoli) a fost supus la o reducere cu borohidru de sodiu, conform Metodei Generale 14. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1 : 1 ca eluant, obținându-se compusul **231E** (550 mg) sub formă de ulei brun.

F. 2'-(1,1-Difluoroetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-4'-(metansulfoniloxi)metil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **231E** (360 mg, 0,7 mmoli) a fost transformat în esterul metansulfonat corespunzător, conform Metodei generale 3. Produsul brut **231F** a fost utilizat în întregime, direct în etapa următoare.

G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-difluoroetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-N-[(2-trimetilsilil) etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

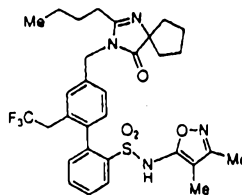
Compusul **231F** a fost utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona, conform Metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1 : 1 ca eluant, obținându-se compusul **231G** (170 mg) sub formă de ulei galben.

H. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-difluoroetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **231G** (150 mg, 0,2 mmoli) a fost deprotejat conform Metodei Generale 8 (EtOH). Produsul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1 : 1 ca eluant, obținându-se compusul din titlu (36 g) sub formă de spumă albă; LRMS m/z 599 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,58 min (Metoda A); puritate HPLC >98%.

Exemplul 232

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(bromometil)benzoat de metil

4-Bromo-3-metilbenzoat de metil (20 g, 87 mmoli) s-a bromurat conform Metodei Generale 13. Produsul solid portocaliu, brut, s-a triturat cu hexani/acetat de etil 4 : 1 obținându-se compusul **232A** (14,7 g) sub formă de solid alb.

B. 4-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetil)benzoat de metil

S-a adăugat 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetat de metil (3,1 ml, 25 mmoli) la un amestec de compus **232A** (7,0 g, 22 mmoli) și iodură de cupru (I) (420 mg, 2,2 mmoli) în DMF (45 ml), sub atmosferă de azot. Amestecul s-a încălzit la 85°C timp de 16 h. Amestecul a fost apoi răcit la temperatura camerei și solventul s-a evaporat. S-au adăugat hexani și soluție salină și stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se un solid galben (6,0 g) care conține compus **232A** și compus **232B**.

Produsul solid s-a dizolvat în DMF (15 ml) și s-a agitat la temperatura camerei cu acetat de potasiu (1,0 g, 10 mmoli) timp de 3 h. Solventul a fost evaporat și reziduul s-a distribuit între acetat de etil și apă. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 4 : 1 ca eluant și s-a obținut compusul **232B** (3,4 g) sub formă de solid alb.

C. N-(3,4-Dimetilizoxazol-5-il)-4'-(metoxicarbonil)-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin cuplarea Suzuki a compusului **232B** (1,8 g, 5,9 mmoli) conform procedurii din exemplul 229, etapa F, s-a obținut compusul **232C** (1,3 g) sub formă de solid galben, după cromatografie pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant.

D. N-(3,4-Dimetilizoxazol-5-il)-4'-hidroximetil-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **232C** (1,3 g, 2,2 mmoli) s-a tratat cu DIBAL-H conform procedurii din exemplul 230, etapa E și s-a obținut compusul **232D** (650 mg) sub formă de ulei, după cromatografie pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 3 : 1 ca eluant.

E. N-(3,4-Dimetilizoxazol-5-il)-4'-(metansulfoniloxi)metil-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **232D** (650 mg, 1,1 mmoli) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător, conform Metodei Generale 3. Produsul **232E** brut s-a folosit în întregime direct în următoarea etapă.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

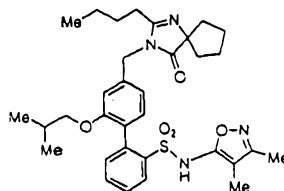
Compusul **232E** s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2 : 1 ca eluant și s-a obținut compusul **232F** (440 mg) sub formă de ulei galben.

G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(2,2,2-trifluoroetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **232F** a fost deprotejat conform Metodei Generale 8 (EtOH). Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, urmată de extracție cu acetat de etil din tampon dosfat de sodiu la pH 5 și s-a obținut compusul din titlu (78 mg) sub formă de spumă albă; LRMS m/z 617 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 1,69 min (Metoda H); puritate HPLC >98%.

Exemplul 233

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-[(2-metil)propoxil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 2-Bromo-5-metilfenol

O soluție de nitrit de sodiu (2,8 g, 41 mmoli) în 5 ml apă s-a adăugat rapid , cu agitare, la un amestec răcit cu gheață, de 6-amino-m-crezol (5,0 g, 41 mmoli) și soluție 48% acid bromhidric (17 ml, 100 mmoli). Temperatura s-a menținut sub 10°C prin adăugare de aşchii de gheață. Soluția de sare de diazoniu a fost adăugată apoi în porțiuni pe o perioadă de peste 30 min la un amestec în fierbere de bromură de cupru (I) (6,4 g, 22 mmoli) și soluție 48% de acid bromhidric (5 ml). Amestecul rezultat s-a refluxat timp de încă 30 min, apoi s-a răcit și s-a extras cu apă, s-a uscat peste sulfat de magneziu și s-a evaporat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 98:2, obținându-se compusul **233A** (1,6 g, 20%) sub formă de ulei.

B. 4-Bromo-3-(2-metilpropoxi)toluen

S-a adăugat bromură de izobutil (0,70 ml, 6,4 mmoli) la un amestec de compus **233A** (800 mg, 4,3 mmoli), carbonat de potasiu (1,2 g, 8,5 mmoli) și DMF (2 ml). Amestecul s-a agitat timp de 36 h la 45°C și apoi s-a răcit și s-a extras cu acetat de etil (3

x 50 ml). Extractele organice reunite s-au spălat cu apă și s-au uscat peste sulfat de sodiu, obținându-se compusul **233B** (960 mg, 93%) sub formă de ulei.

C. 4-Bromometil-2-(2-metilpropoxi)-1-bromobenzen

Compusul **233B** (960 mg, 3,9 mmoli) s-a supus la o bromurare cu NBS conform Metodei Generale 13. Produsul brut **233C** (1,1g, 86%) s-a utilizat fără altă purificare.

D. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2-(2-metilpropoxi)-1-bromobenzen

Compusul **233C** (1,1 g, 3,4 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant, obținându-se compusul **233D** (550 mg, 40%) sub formă de ulei.

E. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-[(2-metil)propoxi]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

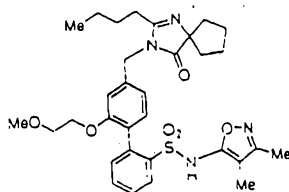
Prin cuplarea Suzuki a compusului **233D** (550 mg, 1,3 mmoli) conform Metodei Generale 1 s-a obținut compusul **233E** (660 mg, 60%) sub formă de ulei, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:3 ca eluant.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-[(2-metil)propoxi][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **233E** (660 mg) s-a deprotejat conform Metodei Generale 8 (EtOH). S-a adăugat apă la reziduul brut și amestecul s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 ml). Extractele organice reunite s-au spălat cu apă și s-au uscat și s-au evaporat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant, obținându-se compusul din titlu (270 mg, 60%) sub formă de solid alb, punct topire 58-61°C; LRMS m/z 607 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 26,32 min (Metoda B); puritate HPLC >98%.

Exemplul 234

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-[(2-metoxietoxi)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(2-metoxietoxi)toluen

Compusul **233A** (800 mg, 4,3 mmoli) s-a alchilat cu 1-bromo-2-metoxietan (0,89 g, 6,4 mmoli) conform procedurii din exemplul 233, etapa B, obținându-se compusul **234A** (840 mg, 81%) sub formă de ulei.

B. 4-Bromometil-2-(2-metoxietoxi)-1-bromobenzen

Compusul **234A** (840 mg, 3,4 mmoli) a fost supus la bromurare cu NBS conform Metodei Generale 13. Produsul brut **234B** (510 mg, 46%) s-a utilizat fără altă purificare.

C. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2-(2-metoxietoxi)-1-bromobenzen

Compusul **234B** (510 mg, 1,6 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 4:1 ca eluant, obținându-se compusul **234C** (600 mg, 88%) sub formă de ulei.

D. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-[(2-metoxietoxi)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

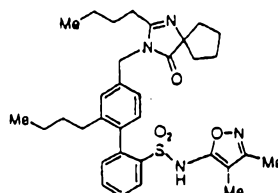
Prin cuplarea Suzuki a compusului **234C** (600 mg, 1,4 mmoli) conform Metodei Generale 1 s-a obținut compusul **234D** (550 mg, 54%) sub formă de ulei după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:3 ca eluant.

E. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-[(2-metoxietoxi)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **234D** (550 mg, 0,8 mmoli) s-a deprotejat conform Metodei Generale 8 (EtOH). S-a adăugat apă la reziduul brut și amestecul s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 ml). Extractele organice reunite s-au spălat cu apă și s-au uscat și s-au evaporat. Reziduul s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se compusul din titlu (125 mg, 30%) sub formă de solid alb, punct topire 55-58°C; MS m/e 609 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 22,75 min (Metoda B); puritate HPLC >98%.

Exemplul 235

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(1-butenil)benzonitril

Compusul **2A** (4,0 g, 19 mmoli) a reacționat cu bromură de propiltrifenilfosfoniu urmat de procedeul din exemplul 27, etapa A. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 9:1 obținându-se compusul **235A** (2,2 g, 49%) sub formă de amestec E/Z.

B. 4-Bromo-3-butilbenzonitril

Un amestec de compus **235A** (2,2 g, 9,3 mmoli) și 210 mg de PtO_2 în 40 ml EtOH s-a hidrogenat la 35 psi timp de 40 min. Prin filtrare și concentrare s-au obținut 1,4 g de compus **235B** (62%).

C. 4-Bromo-3-butilbenzaldehydă

Compusul **235B** (1,4 g, 5,8 mmoli) s-a tratat cu DIBAL-H conform cu Metoda Generală 14, obținându-se produsul brut **235C** (1,2 g, 90%) sub formă de ulei.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-butil-4'-formil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **235C** (1,2 g, 5,1 mmoli) s-a supus la cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1, obținându-se compusul **235D** sub formă de ulei brut.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-butil-4'-hidroximetil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **235D** (probă întreagă) s-a redus cu borohidruură de sodiu în metanol conform Metodei Generale 11, obținându-se compusul **235E** (1,4 g, 50% din compusul **235C**) sub formă de ulei.

F. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-(metansulfonil)oximetil-2'-butil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **235E** (1,4 g, 2,5 mmoli) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător, conform Metodei Generale 3 obținându-se compusul **235F** (1,4 g, 90%) sub formă de ulei.

G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

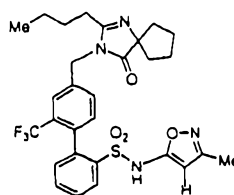
Compusul **235F** (1,3 g, 2,1 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila 1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. S-a obținut compusul **235G** (1,3 g, 85%) sub formă de ulei.

H. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **235G** (1,2 g, 1,7 mmoli) s-a deprotejat conform Metodei Generale 7. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă în fază reversă obținându-se compusul din titlu (620 mg, 62%) sub formă de solid, punct topire 58-61°C; MS m/e 591 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 26,67 min (Metoda B); puritate HPLC >98%.

Exemplul 236

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metilizoxazol-5-il)-2'-trifluorometil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. Acid [2-[(3-metil-5-izoxazolil)][(2-trimetilsilil)etoxi]metil]amino[sulfonil]fenil]boric

Compusul **25B** (14 g, 31 mmoli) s-a transformat în acidul boric corespunzător conform procedurii din exemplul 45, etapa B. Produsul brut **236A** (16,5 g, puritate estimată 60%) s-a obținut ca un ulei de culoarea ambrei și s-a utilizat fără altă purificare.

B. 4'-Formil-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2'-trifluorometil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-

bifenil-2-sulfonamidă

Compusul **236A** (8,0 g, 20 mmoli) s-a supus la o cuplare Suzuki cu compusul **P6** conform Metodei Generale 1. După cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant, s-a obținut 1,8 g de amestec de compus **236B** și o impuritate înalt cristalină. Prin triturare cu hexani/acetat de etil 2:1 pentru a îndepărta această impuritate s-a obținut compusul **236B** (1,0 g) sub formă de ulei portocaliu.

C. 4'-Hidroximetil-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2'-trifluorometil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil-2-sulfonamidă

Compusul **236B** (880 mg, 1,6 mmoli) s-a redus cu borohidru de sodiu (0,3 eq) în etanol conform Metodei Generale 11. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant, obținându-se compusul **236C** (450 mg) sub formă de ulei galben.

D. 4'-(Metansulfoniloxi)metil-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2'-trifluorometil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil-2-sulfonamidă

Compusul **236C** (450 mg) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător conform Metodei Generale 3. Produsul brut **236D** s-a utilizat în întregime în etapa următoare de reacție.

E. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2'-trifluorometil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

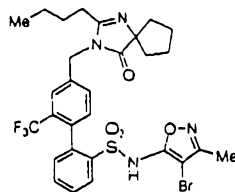
Compusul **236D** s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 ca eluant, obținându-se compusul **236E** (170 mg) sub formă de ulei galben.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoxazolil)-2'-trifluorometil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **236E** (100 mg) s-a deprotejat conform Metodei Generale 8 (etanol) obținându-se compusul din titlu sub formă de sare clorhidrat (77 mg), care nu a necesitat o purificare adițională; MS m/e 589 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,72 min (Metoda C); puritate HPLC 97%.

Exemplul 237

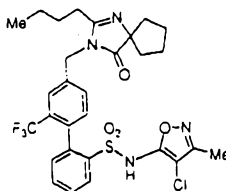
N-(4-Bromo-3-metil-5-izoxazolil)-4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-trifluorometil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



S-a adăugat brom (33 mg/ml soluție în acid acetic, 18 mg, 0,11 mmoli) , în porțiuni, la o soluție de compus **236** (53 mg, 0,09 mmoli) și acetat de sodiu (35 mg, 0,42 mmoli) în acid acetic (4 ml), la temperatura camerei. Solventul s-a evaporat, s-a adăugat soluție apoasă de fosfat de potasiu și pH-ul s-a corectat la 8. Amestecul s-a extras cu acetat de etil și extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:3 ca eluant, obținându-se compusul din titlu (31 mg) sub formă de pulbere albă, după liofilizare; MS m/e 667, 669 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,83 min (Metoda C); puritate HPLC 94%.

Exemplul 238

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-cloro-3-metil-5-izoxazolil)-2'-trifluorometil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

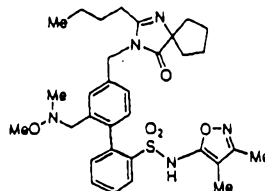


S-a adăugat albitor Clorox (soluție 5,25 % de hipoclorit de sodiu, 225 μl) în porțiuni, la o soluție de compus **236** (32 mg, 0,054 mmoli) în THF (2 ml) la temperatura camerei. Solventul s-a evaporat și reziduul s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă , urmată de cromatografie preparativă, pe silicagel, în strat subțire, utilizând 10% metanol în diclorometan ca eluant, obținându-se compusul din titlu (1,0 mg) sub formă de pulbere albă, după liofilizare; MS m/e 624 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,53 min (Metoda A);

puritate HPLC 95%.

Exemplul 239

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(N-metoxi-N-metilaminometil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-hidroximetil-2'-(N-metoxi-N-metilaminometil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **P21** (230 mg, 0,48 mmoli) a fost supus la o aminare reductivă cu N-metoxi-N-metilamină conform Metodei Generale 5 și s-a obținut compusul **239A** (169 mg, 69%) sub formă de ulei.

B. 4'-Bromometil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(N-metoxi-N-metilaminometil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **239A** (165 mg, 0,33 mmoli) s-a transformat în bromura corespunzătoare conform Metodei Generale 2, obținându-se compusul **239B** (174 mg, 92%) sub formă de ulei, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

C. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(N-metoxi-N-metilaminometil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **239B** (170 mg, 0,30 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila 1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se compusul **239C** (155 mg, 72%) sub formă de ulei galben.

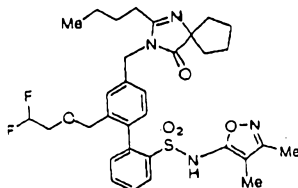
D. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(N-metoxi-N-metilaminometil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **239C** (150 mg) a fost deprotejat conform Metodei Generale 7. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă obținându-se compusul din titlu

(117 mg, 89%) sub formă de solid alb: MS m/e 608 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 17,75 min (Metoda E); puritate HPLC >97%.

Exemplul 240

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoroetoximetil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(hidroximetil)benzoat de metil

Un amestec de 4-bromo-3-metilbenzoat de metil (168 g, 735 mmoli), N-bromosuccinimidă (141 g, 792 mmoli), peroxid de benzoil (3,5 g, 15 mmoli) și tetraclorură de carbon (900 ml) s-a refluxat timp de 17 h. Amestecul s-a răcit și s-a filtrat și filtratul s-a spălat o dată cu apă și o dată cu soluție salină. Filtratul a fost apoi uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se un ulei portocaliu (261 g), care s-a dovedit (¹H RMN) a fi circa 70% mol 4-bromo-3-(bromometil)benzoat de metil.

Uleiul portocaliu, brut (261 g) s-a dizolvat în 400 ml DMF și s-a tratat cu acetat de potasiu (74 g, 750 mmoli), la 0°C. Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat, timp de 54 h. Solventul a fost evaporat și reziduul s-a preluat în hexani/acetat de etil 1:1 și s-a spălat de două ori cu soluție salină pe jumătate saturată, apoi o dată cu soluție salină saturată. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se un ulei nou, portocaliu (208 g), care s-a dovedit a conține circa 70 % mol 4-bromo-3-(acetoximetil)benzoat de metil.

Amestecul brut de acetat (208 g) s-a dizolvat în metanol (1l) și s-a tratat cu carbonat de potasiu (12 g, 87 mmoli) la 0°C. Amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat, timp de 18 h. Solventul a fost evaporat și reziduul s-a tratat cu 130 ml soluție 1N de acid clorhidric la 0°C. Amestecul s-a extras o dată cu hexani/acetat de etil 1:3, o dată cu hexani/acetat de etil 1:1 și o dată cu acetat de etil. Straturile organice

reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat și reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1 . Frațiunile de produs s-au reunit , s-au evaporat și s-au triturat cu hexani/acetat de etil 1:1 , obținându-se compusul **240A** (102 g) sub formă de solid alb.

B. 4-Bromo-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil]benzoat de metil

S-a adăugat hidrat de acid p-toluensulfonic (50 mg) la o soluție de compus **240A** (10 g, 41 mmoli) și 3,4-dihidro-2H-piran (10 g, 120 mmoli) în diclorometan (100 ml) la 0°C. După 1 h, s-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, straturile s-au separat și stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat, obținându-se compusul **240B** brut (16 g) sub formă de ulei galben deschis.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-metoxycarbonil-2'-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **240B** brut (10 g, aproximativ 25 mmoli) a fost supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1. După cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3:1 ca eluant, obținându-se compusul **240C** (14 g) sub formă de ulei galben.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-hidroxicarbonil-2'-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **240C** (10,5 g, 17 mmoli) în THF (200 ml) s-a tratat cu DIBAL-H (23,4 ml de soluție 1,5 M în toluen, 35 mmoli) la -78°C. Temperatura s-a lăsat să se ridice la -25°C și amestecul s-a agitat timp de 2 h. S-au adăugat apă (10 ml) și eter (100 ml) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. S-au adăugat acetat de etil și hexani și amestecul s-a spălat de trei ori cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu. Stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat obținându-se produsul brut **240D** (9 g) sub formă de ulei colorat în maro închis.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-(metansulfoniloxi)metil-2'-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **240D** (4,5 g, 7,5 mmoli) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător , conform Metodei Generale 3. Produsul **240E** brut s-a utilizat în întregime în etapa de reacție următoare.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oximetil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **240E** s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform metodei Generale 4. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 3:2 ca eluant, obținându-se compusul **240F** (6,0 g) sub formă de ulei galben deschis.

G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-hidroximetil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

O soluție de compus **240F** (6,0 g, 7,7 mmoli) și soluție 2N de acid clorhidric (6 ml, 12 mmoli) în metanol (150 ml) s-a agitat timp de 16 h, la temperatura camerei. Amestecul s-a neutralizat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și metanolul a fost evaporat. S-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și amestecul s-a extras de două ori cu acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat obținându-se compusul **240G** (5,0 g) sub formă de ulei portocaliu brut.

H. 2'-Bromometil-4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **240G** (590 mg, 0,85 mmoli) s-a transformat în bromura corespunzătoare conform Metodei Generale 2, obținându-se compusul **240H** (373 mg, 58%) sub formă de ulei galben după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

I. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoroetoximetil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

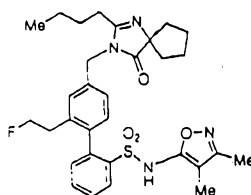
Compusul **240H** (370 mg, 0,49 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila 2,2-difluoroetanol conform Metodei Generale 4. Compusul **240I** (209 mg, 56%) s-a obținut sub formă de ulei galben după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

J. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoroetoximetil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **240I** (205 mg, 0,27 mmoli) s-a deprotejat conform Metodei Generale 7. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se compusul din titlu (104 mg, 60%) sub formă de solid alb; MS m/e 629 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 17,18 min (Metoda E); puritate HPLC >97%.

Exemplul 241

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazol-5-il)-2'-(2-fluoroetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 3-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometansulfoniloxi)benzoat de metil

Un amestec gazos de ozon/oxigen a fost barbotat printr-o soluție de compus **230A** (8,3 g, 26 mmoli) în metanol (100 ml), la -78°C, până când a persistat o culoare albastru deschis. Soluția a fost pulverizată cu azot pentru a îndepărta excesul de ozon, apoi s-a adăugat trifenilfosfină (10 g, 38 mmoli), în porțiuni. Baia de răcire s-a îndepărtat și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, apoi s-a concentrat. S-a adăugat etanol (100 ml) la reziduu și amestecul rezultat s-a răcit la 0°C. S-a adăugat borohidru de sodiu (1,9 g, 51 mmoli). După 1 h, amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și solventul s-a evaporat. Reziduu s-a preluat în soluție apoasă 10% de fosfat diacid de potasiu și s-a extras cu acetat de etil. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat și reziduu s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant, obținându-se compusul **241A** (4,5 g) sub formă de ulei incolor.

B. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-hidroxietil)-4'-(metoxycarbonil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin cuplarea Suzuki a compusului **241A** (4,5 g, 14 mmoli) conform procedurii din Exemplul 229, etapa F, s-a obținut compusul **241B** (4,1 g) sub formă de solid galben, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-fluoroetil)-4'-(metoxycarbonil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Un amestec de compus **241B** (1,0 g, 1,8 mmoli) și trifluorură de (dietilamino)sulf (0,71 ml, 5,4 mmoli) s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 h. Amestecul s-a turnat în gheață. S-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și amestecul s-a extras cu două porțiuni de diclorometan. Extractele organice s-au uscat peste sulfat de sodiu, s-au concentrat și reziduu s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant, obținându-se compusul **241C** (230 mg) sub formă de ulei galben.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-fluoroetil)-4'-(hidroximetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **241C** (230 mg, 0,41 mmoli) s-a tratat cu DIBAL-H conform procedurii din exemplul 230, etapa E, obținându-se compusul **241D** brut (320 mg) sub formă de ulei galben.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-fluoroetil)-4'-(metansulfoniloxi)metil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **241D** (320 mg) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător conform Metodei Generale 3. Produsul **241E** brut s-a utilizat în întregime direct în etapa următoare.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-fluoroetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

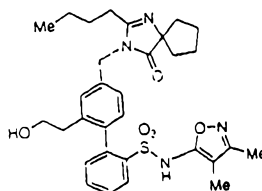
Compusul **241E** s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4, obținându-se compusul **241F** (300 mg) sub formă de ulei galben, care s-a utilizat fără altă purificare.

G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazol-5-il)-2'-(2-fluoroetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **241F** (300 mg) s-a deprotejat conform Metodei Generale 8 (etanol). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se compusul din titlu (16 mg) sub formă de solid cafeniu; LRMS m/e 581 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 2,05 min (Metoda H); puritate HPLC 97%.

Exemplul 242

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazol-5-il)-2'-(2-hidroxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



- A. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-metoxycarbonil-2'-[2-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

S-a adăugat p-toluensulfonat de piridiniu (2 mg) la o soluție de compus **241B** (1,0 g, 1,8 mmoli) și 3,4-dihidro-2H-piran (0,48 ml, 5,4 mmoli) în diclorometan (4 ml) la 0°C. După 48 h, s-a adăugat soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, straturile s-au separat și stratul organic s-a uscat peste sulfat de sodiu și s-a concentrat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 2:1, obținându-se compusul **242A** (320 mg) sub formă de ulei galben deschis.

- B. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-(hidroximetil)-2'-[2-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **242A** (320 mg, 0,50 mmoli) s-a tratat cu DIBAL-H conform cu procedeul din exemplul 230, etapa E, obținându-se compusul brut **242B** (250 mg) sub formă de ulei galben.

- C. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-(metansulfoniloxi)metil-2'-[2-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **242B** (250 mg) s-a transformat în esterul metansulfonat corespunzător conform Metodei Generale 3. Produsul **242C** brut s-a utilizat în întregime direct în etapa următoare.

- D. 4'-[2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[2-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

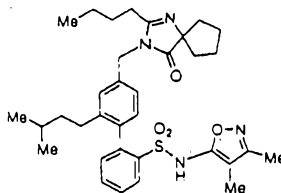
Compusul **242C** s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Compusul **242D** brut s-a utilizat fără altă purificare.

- E. 4'-[2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-hidroxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **242D** s-a deprotejat conform Metodei Generale 8 (etanol). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând 3% metanol în diclorometan ca eluant, obținându-se compusul din titlu (45 mg) sub formă de solid alb, după liofilizare; MS m/e 579 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 1,42 min (Metoda H); puritate HPLC >98%.

Exemplul 243

- 4'-[2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(3-metilbutil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-Bromo-3-(3-metil-1-butenil)benzonitril

Compusul **2A** (2,0 g, 9,5 mmoli) a reacționat cu bromură de izobutiltrifenilfosfoniu urmată de procedeul din exemplul 27, etapa A. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 9:1, obținându-se compusul **243A** (2,2 g, 91%) sub formă de amestec E/Z.

B. 4-Bromo-3-(3-metilbutil)benzonitril

Un amestec de compus **243A** (2,2 g) și 220 mg de PtO_2 în 30 ml EtOH s-a hidrogenat la 35 psi timp de 20 min. Prin filtrare și concentrare s-au obținut 1,9 g de compus **243B** (86%).

C. 4-Bromo-3-(3-metilbutil)benzaldehydă

Compusul **243B** (1,9 g) s-a tratat cu DIBAL-H conform Metodei Generale 14, obținându-se compusul brut **243C** (810 mg, 43%) sub formă de ulei.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **243C** (810 mg) s-a supus la o cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1 obținându-se compusul **243D** sub formă de ulei brut.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-hidroximetil-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **243D** (probă întreagă) s-a redus cu borohidru de sodiu în metanol conform Metodei Generale 11, obținându-se compusul **243E** (490 mg, 30% din **243C**) sub formă de ulei, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

F. 4'-Bromometil-N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **243E** (490 mg) s-a transformat în bromura corespunzătoare conform Metodei Generale 2, obținându-se compusul **243F** (430 mg, 78%) sub formă de ulei, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

- G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoxietoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

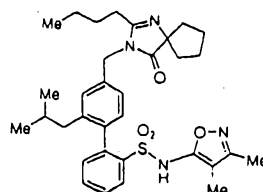
Compusul **243F** (430 mg) s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Compusul **243G** (300 mg, 58%) s-a produs sub formă de ulei, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

- H. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(3-metilbutil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **243G** s-a deprotejat conform Metodei Generale 7. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se compusul din titlu (165 mg, 63%) sub formă de solid alb; punct topire 50-53°C; MS m/e 605 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 27,42 min (Metoda B); puritate HPLC >97%.

Exemplul 244

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(2-metilpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



- A. 4-[(2-Metil-2-propenil)oxil]benzonitril

Un amestec de 4-cianofenol (9,0 g, 75 mmoli), carbonat de potasiu (21 g, 150 mmoli) și DMF (50 ml) s-a tratat cu bromură de metalil (7,8 ml, 77 mmoli) la 0°C. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h, apoi s-a adăugat la apă și s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 ml). Extractele organice reunite s-au spălat cu apă și s-au evaporat, obținându-se compusul **244A** (13 g, 99%) sub formă de ulei.

- B. 4-Ciano-2-(2-metil-2-propenil)fenol

O soluție de compus **244A** (13 g, 75 mmoli) și BHT (165 mg) în 1,2,4-triclorobenzen (40 ml) s-a încălzit la 200°C timp de 5 zile. Amestecul s-a răcit și s-a diluat cu acetat de

etil, apoi stratul organic s-a extras cu soluție 10% de NaOH (3 x 200 ml). Faza apoasă s-a acidulat cu acid clorhidric și s-a extras cu eter (3 x 100 ml). Extractele de eter reunite s-au spălat cu apă și s-au uscat și s-au evaporat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 9:1 ca eluant, obținându-se compusul **244C** (5,8 g, 45%) sub formă de solid.

C. 4-Ciano-2-(2-metilpropil)fenol

Un amestec de compus **244B** (1,1 g) și 110 mg de PtO₂ în 20 ml EtOH s-a hidrogenat la 35 psi timp de 15 min. Prin filtrare și concentrare s-au obținut 0,73 g de compus **244C** (66%).

D. 4-Hidroxi-3-(2-metilpropil)benzaldehydă

Compusul **244C** (0,73 g) s-a tratat cu DIBAL-H conform Metodei Generale 14, obținându-se compus brut **244D** (530 mg, 72%) sub formă de ulei.

E. 3-(2-Metilpropil)-4-(trifluorometansulfoniloxi)benzaldehydă

Compusul **244D** (530 mg) s-a transformat în esterul trifluorometansulfonat corespunzător conform procedeului din exemplul 229, etapa E. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 4:1 ca eluant, obținându-se compusul **244E** (295 g, 33%) sub formă de ulei.

F. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-formil-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Prin cuplarea Suzuki a compusului **244E** (295 mg) conform procedeului din exemplul 229, etapa F, s-a obținut compusul **244F** (170 mg, 36%) sub formă de solid galben, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

G. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-hidroximetil-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **244F** (170 mg) s-a redus cu borohidruă de sodiu în metanol conform Metodei Generale 11, obținându-se compusul **244G** (67 mg, 39%) sub formă de ulei.

H. 4'-Bromo-metil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxietoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **244G** (67 mg) s-a transformat în bromura corespunzătoare conform Metodei Generale 2, obținându-se compusul **244H** (42 mg, 56%) sub formă de ulei.

I. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxietoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

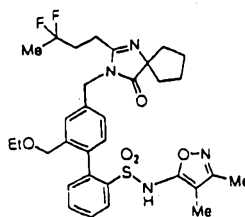
Compusul **244H** (42 mg) s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Compusul **244I** (36 mg, 45%) s-a produs sub formă de ulei, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

J. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2-metilpropil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil-2-sulfonamidă

Compusul **244I** s-a deprotejat conform Metodei Generale 7. Produsul brut s-a purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se compusul din titlu (25 mg, 86%) sub formă de solid alb; punct topire 58-61°C; MS m/e 591 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 28,21 min (Metoda B); puritate HPLC >98%.

Exemplul 245

4'-[(2-(3,3-Difluorobutil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil)-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(2-etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 1-[(3,3-difluorobutanoil)amino]ciclopentan-1-carboxilat de metil

O soluție de acid 4,4-difluoropentanoic (600 mg, 4,4 mmoli, preparat conform Larsson U., Carlson R., Leroy J., J. Acta Chem. Scand. 1993, 47, 380-90) în diclorometan (10 ml) s-a tratat la temperatura camerei cu clorură de oxalil (4,4 ml de soluție 2,0 M în diclorometan, 8,8 mmoli) și DMF (10 μl). După 20 min amestecul s-a evaporat și s-a adăugat 10 ml diclorometan proaspăt. Amestecul s-a răcit la 0°C și s-a adăugat clorhidrat de 1-aminociclopentan-1-carboxilat de metil (1,6 g, 8,8 mmoli), urmat de trietilamină (3,6 ml, 26 mmoli) și DMAP (10 mg). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. S-a adăugat soluție de bicarbonat de sodiu și amestecul s-a extras de trei ori cu diclorometan. Extractele organice reunite s-au uscat peste sulfat de sodiu și s-au concentrat. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel, utilizând hexani/acetat de etil 1:2 ca eluant, obținându-se compusul **245A** (520 mg, 46%) sub formă de ulei portocaliu.

B. 2-(3,3-Difluorobutil)-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-onă

Compusul **245A** (520 mg, 2,0 mmoli) s-a tratat conform procedurii din exemplul 22, etapa B. Reziduul brut s-a cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:3 ca eluant, obținându-se compusul **245B** (150 mg, 33%) sub formă de ulei galben.

C. 4'-[[2-(3,3-Difluorobutil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il]metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(etoximetil)-N-(2-metoxietoxi)metil[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

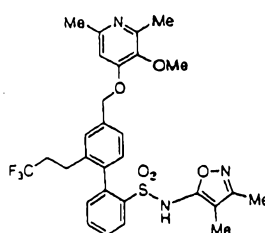
Compusul **245B** (75 mg, 0,42 mmoli) s-a alchilat cu 4'-bromometil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-etoximetil-N-(2-metoxietoxi)metil[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă (preparată așa cum s-a descris în exemplul 226) conform Metodei Generale 4. Compusul **245C** brut (220 mg) s-a utilizat fără altă purificare.

D. 4'-[[2-(3,3-Difluorobutil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il]metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-(etoximetil)[1,1']-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **245C** (220 mg) s-a deprotejat conform Metodei Generale 8 (EtOH). Produsul brut s-a purificat prin cromatografie preparativă pe silicagel, în strat subțire utilizând hexani/acetat de etil 1:1 ca eluant, obținându-se compusul din titlu (57 mg) sub formă de pulbere liofilizată; MS m/e 629 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,79 min (Metoda A); puritate HPLC 96%.

Exemplul 246

N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil]oxi]metil]-2'-(3,3,3-trifluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil]oxi]metil]-2'-(3,3,3-trifluoropropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **229H** (400 mg, 0,60 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila 3-metoxi-2,6-dimetil-4-(4H)-piridinona conform Metodei Generale 22. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil 1:2 ca eluant, obținându-se

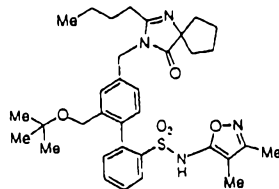
compusul **246A** (130 mg) sub formă de ulei galben deschis.

B. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(3,3,3-trifluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **246A** (130 mg, 0,18 mmoli) s-a deprotejat conform Metodei Generale 8 (EtOH). Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând 5% metanol în cloroform ca eluant, obținându-se compusul din titlu (82 mg) sub formă de pulgere oranj pal după liofilizare; MS m/e 590 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 3,35 min (Metoda A); puritate HPLC 97%.

Exemplul 247

4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoxazol-5-il)-2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă



A. 4-bromo-3-[(1,1-dimetiletoxi)metil]benzoat de metil

La o soluție de compus **240A** (4,90 g, 20 mmoli) în 40 ml ciclohexan și 20 ml diclorometan s-a adăugat 2,2,2-tricloroacetimidat de terț-butil (4,81 g, 22 mmoli) urnat de 0,4 ml trifluorură de bor dietil eterat. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. S-a adăugat 1 g de bicarbonat de sodiu solid și amestecul s-a agitat timp de 10 min. Amestecul s-a cromatografiat direct pe silicagel eluând cu hexani/acetat de etil 20:1 și s-a obținut compusul **247A** sub formă de ulei (5,33 g, 88%).

B. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-4'-metoxycarbonil-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **247A** (5,3 g, 17,5 mmoli) s-a supus la cuplare Suzuki conform Metodei Generale 1. Prin cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant s-a obținut compusul **247B** (6,4 g, 88%) sub formă de ulei.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-4'-hidroximetil-N-(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **247B** (6,4 g, 10,7 mmoli) s-a redus cu DIBAL-H conform procedurii din exemplul 230, etapa E, obținându-se compusul **247C** brut (5,5 g, 89%) sub formă de ulei portocaliu.

D. 4'-Bromometil-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

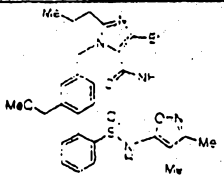
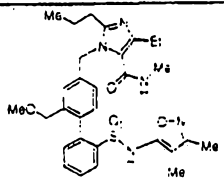
Compusul **247C** (5,5 g, 9,6 mmoli) s-a transformat în bromura corespunzătoare conform Metodei Generale 2, obținându-se compusul **247D** (5,6 g, 92%) sub formă de ulei galben, după cromatografie pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant.

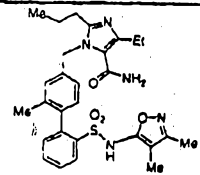
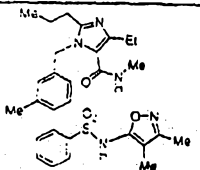
E. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-N-[(2-trimetilsilil)etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

Compusul **247D** (380 mg, 0,60 mmoli) s-a utilizat pentru a alchila 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona conform Metodei Generale 4. Reziduul brut a fost cromatografiat pe silicagel utilizând hexani/acetat de etil ca eluant, obținându-se compusul **247E** (410 mg, 92%) sub formă de ulei galben deschis.

F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă

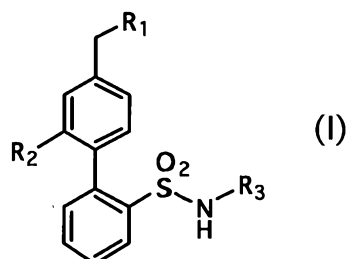
Compusul **247E** (410 mg, 0,55 mmoli) s-a deprotejat cu TBAF conform Metodei Generale 10. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă în fază reversă, obținându-se compusul din titlu (230 mg, 66%) sub formă de solid alb; MS m/e 621 (ESI+mod); timp de retenție HPLC 20,97 min (Metoda E); puritate HPLC 96%.

E X E M P L U	S T R U C T U R A	D E N U M I R E	M A T E R I A L I N I T I A L	Metode generale aplicate (rand., %)	M/z (MH) ⁺	HPLC % puritate	HPLC timp de retentie min (metoda)
248		1-[[2'- [[[(3,4-dimetil-5- izoxazolil)amino] sulfonyl-2- metoximetil] [1,1'-bifenil]-4- il]metil]-4-etil-2- propil-1H- imidazol-5- carboxamida	P2	22 (39); 8, EtOH, 15 (96); 12 (38)	566	95	2.79 (C)
249		1-[[2'- [[[(3,4-dimetil-5- izoxazolil)amino] sulfonyl-2- metoximetil] [1,1'-bifenil]-4- il]metil]-4-etil-N- metil-2-propil- 1H-imidazol-5- carboxamida	P2	22 (39); 8, EtOH, 15 (96); 12 (34)	580	96	2.90 (C)

250		1-[[2-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamida	P13	22 (56); 8, EtOH, 15 (94); 12 (38)	536	95	2.90 (C)
251		1-[[2-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamida	P13	22 (56); 8, EtOH, 15 (94); 12 (37)	550	97	2.99 (C)

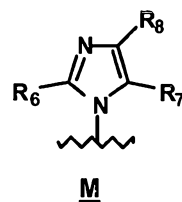
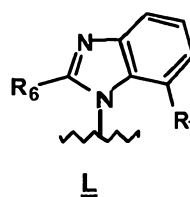
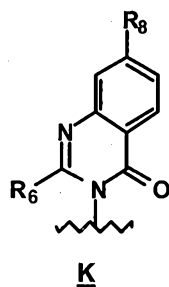
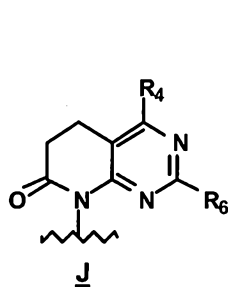
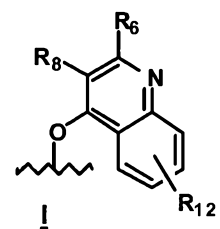
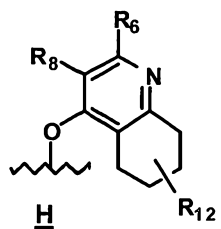
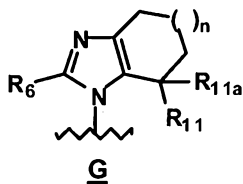
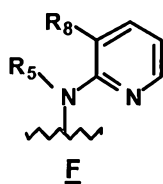
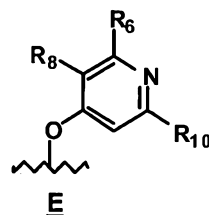
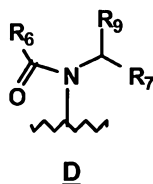
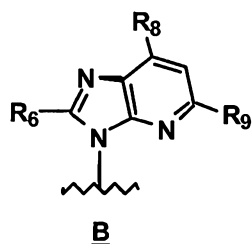
REVENDICĂRI

1. Un compus caracterizat prin următoarea formulă I sau o sare a acestuia:

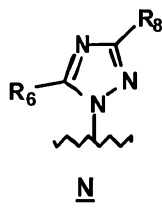


în care:

R₁ este:



, sau



R₂ este: hidrogen, halogen, -CHO, alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alchenil, alchinil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, alcoxialcoxi, ciano, hidroxi, hidroxialchil, nitro, -CH(OR₁₃)(OR₁₄), -(CH₂)Y; cu condiția ca atunci când R₁ este B, R₂ nu este hidrogen, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxialchil, nitro, -(CH₂)_wNR₁₉R₂₀ sau NHSO₂R₂₂;

R₃ este o grupare heteroaril;

R₄ și R₅ sunt fiecare independent o grupare alchil, cicloalchil sau alcoxialchil, sau R₄ și R₅ împreună formează un inel: ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, tetrahydrofuranil sau tetrahidropiranil;

R₆ este o grupare: alchil, haloalchil, cicloalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

R₇ este o grupare: -CO₂R₁₅, -(C=O)NR₁₆R₁₇, -CH₂OH, tetrazolil, oxadiazolil sau triazolil în care numita grupare tetrazolil, oxadiazolil sau triazolil opțional poate fi substituită cu hidrogen, alchil sau halogen;

R₈, R₉, R₁₀ și R₁₂ sunt fiecare independent hidrogen, halogen, alchil, cicloalchil, aril, heteroaril, arilalchil, alchiltioalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

R₁₁ și R_{11a} sunt fiecare independent hidrogen, alcoxi, sau împreună formează un inel carbonil;

R₁₃ și R₁₄ sunt grupări alchil sau împreună formează un inel cu de la cinci la șase membri;

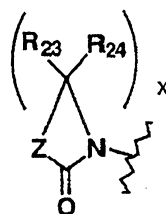
R₁₅, R₁₆ și R₁₇ sunt independent hidrogen, alchil, cicloalchil sau aril sau R₁₆ și R₁₇ pot forma împreună un inel cu de la patru la șase membri;

n este 1 sau 2;

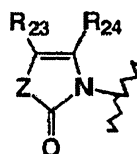
w este 0, 1, sau 2;

Y este o grupare -COOH, -COOR₁₈, -NR₁₉R₂₀, -NR₂₁(C=O)R₂₂, -NR₂₁(C=O)NR₁₉R₂₀, -NR₂₁(C=O)OR₁₈, -NR₂₁SO₂R₂₂, -SO₂R₂₂, Q, R sau S;

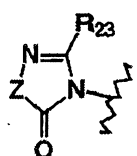
Q este o grupare:



R este o grupare:



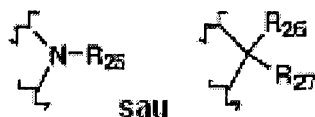
S este o grupare:



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , și R_{22} sunt fiecare independent hidrogen, alchil, cicloalchil, sau R_{19} și R_{20} împreună pot forma un inel heterociclic cu de la patru la șapte membri;

R_{23} și R_{24} sunt fiecare independent hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau împreună pot forma un inel cicloalchil cu de la trei la șapte membri;

Z este oxigen, o grupare:



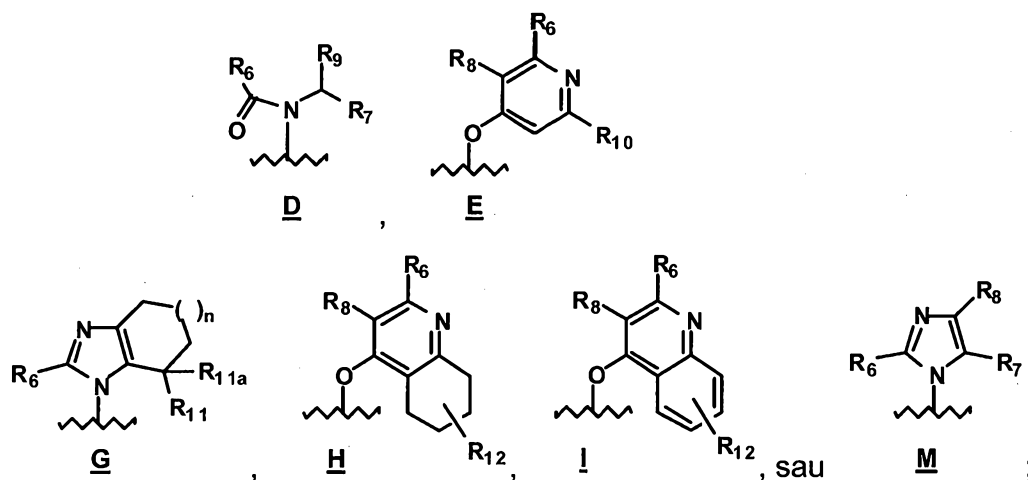
x este 2, 3 sau 4;

R_{25} , R_{26} și R_{27} sunt fiecare independent hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau R_{26} și R_{27} împreună pot forma un inel cicloalchil cu de la trei la șapte membri;

în care numitele inele aril ca atare sau ca parte a unei alte grupări sau numitele inele heteroaril ca atare sau ca parte a unei alte grupări pot opțional fiecare să fie substituit cu unul sau mai mulți atomi de hidrogen, halogen, cu una sau mai multe grupări ciano, alchil, alcoxi, nitro sau trifluormetil.

2. Un compus conform revendicării 1, în care:

R_1 este o grupare:



R_2 este: hidrogen, alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, alcoxialcoxi, hidroxiialchil, sau $-(CH_2)_wY$;

R_3 este o grupare: izoxazolil piridizinil, pirazinil sau pirimidinil, fiecare opțional substituit cu unu până la trei dintre următorii substituenți: hidrogen, halogen, ciano, alchil, alcoxi, trifluormetil sau nitro;

R_4 și R_5 sunt fiecare independent o grupare alchil, cicloalchil, sau R_4 și R_5 împreună formează un inel: ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

R_6 este o grupare: alchil, haloalchil, cicloalchil sau alcoxi;

R_7 este o grupare: $-CO_2R_{15}$, $-(C=O)NR_{16}R_{17}$, sau $-CH_2OH$;

R_8 , R_9 , R_{10} și R_{12} , sunt fiecare independent: hidrogen, halogen, alchil, cicloalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

R_{11} și R_{11a} sunt fiecare independent: hidrogen, alcoxi, sau împreună formează o grupare carbonil;

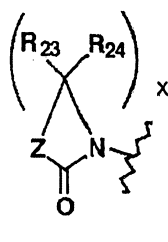
R_{15} , R_{16} și R_{17} sunt independent: hidrogen, alchil sau cicloalchil sau R_{16} și R_{17} împreună pot forma un inel heterocilic cu de la patru la șase membri;

n este 1 sau 2;

w este 0,1, sau 2;

Y este o grupare $-\text{COOR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{22}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}\text{SO}_2\text{R}_{22}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{22}$ sau Q ;

Q este:



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , și R_{22} sunt fiecare independent hidrogen, alchil, cicloalchil, sau R_{19} și R_{20} împreună pot forma un inel heterociclic cu de la patru la șapte membri;

R_{23} și R_{24} sunt fiecare independent hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau împreună pot forma un inel cicloalchil cu de la trei la șapte - membri;

Z este oxigen, o grupare:

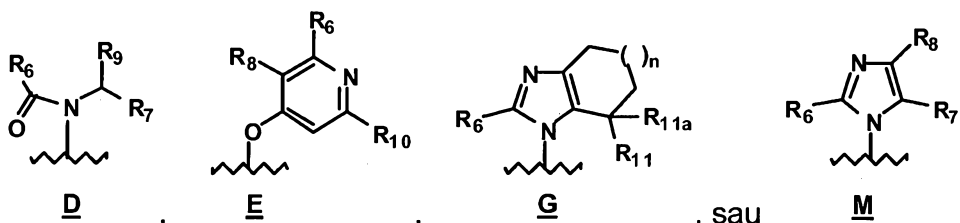


x este 2,3 sau 4;

R_{25} , R_{26} și R_{27} sunt fiecare independent hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau R_{26} și R_{27} împreună pot forma un inel cicloalchil cu de la trei la șapte membri.

3. Un compus conform revendicării 1, în care:

R_1 este o grupare:



R_2 este: hidrogen, alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, hidroxialchil, sau $-(CH_2)_wY$;

R_3 este o grupare: izoxazolil, opțional substituit cu unul sau doi dintre următorii substituenți: hidrogen, halogen, ciano, alchil, alcoxi, trifluormetil sau nitro;

R_4 și R_5 sunt fiecare independent o grupare alchil, cicloalchil, sau R_4 și R_5 împreună formează un inel ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil ;

R_6 este o grupare alchil, haloalchil, cicloalchil sau alcoxi;

R_7 este o grupare $-CO_2R_{15}$ sau $-(C=O)NR_{16}R_{17}$;

R_8 , R_9 și R_{10} sunt fiecare independent: hidrogen, halogen, alchil, cicloalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

R_{11} și R_{11a} împreună formează o grupare carbonil;

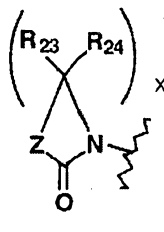
R_{15} , R_{16} și R_{17} sunt independent hidrogen, alchil, sau cicloalchil sau R_{16} și R_{17} împreună pot forma un inel heterociclic cu de la patru la șase - membri;

n este 2;

w este 0, 1, sau 2;

Y este o grupare: $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, $-SO_2R_{22}$ sau Q;

Q este:



R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁ și R₂₂ sunt fiecare independent hidrogen, alchil, cicloalchil, sau R₁₉ și R₂₀ împreună pot forma un inel heterociclic cu de la patru la șapte - membri;

R₂₃ și R₂₄ sunt fiecare independent hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau împreună pot forma un inel cicloalchil cu de la trei la șapte - membri;

Z este oxigen, o grupare:

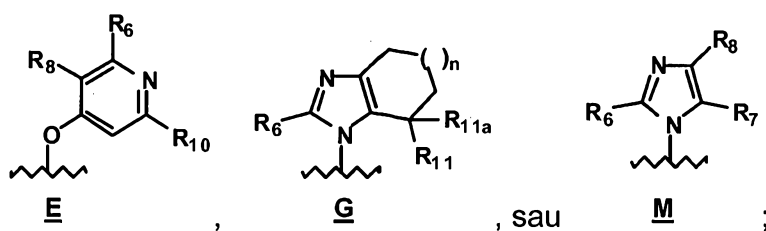


x este 2,3 sau 4;

R₂₅, R₂₆ și R₂₇ sunt fiecare independent: hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau R₂₆ și R₂₇ împreună pot forma un inel cicloalchil cu de la trei la șapte - membri.

4. Un compus conform revendicării 1, în care:

R₁ este o grupare:



R₂ este o grupare alchil, haloalchil, (cicloalchil)alchil, alcoxialchil, haloalcoxialchil, alcoxi, alcoxialcoxi, hidroxi alchil, sau $-(CH_2)_wY$;

R₃ este o grupare izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il independent substituită cu doi dintre următorii substituenți alchil sau halogen;

R_4 și R_5 sunt fiecare independent: alchil, cicloalchil, sau R_4 și R_5 împreună formează un inel ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

R_6 este o grupare alchil, haloalchil, cicloalchil sau alcoxi;

R_7 este o grupare $-(C=O)NR_{16}R_{17}$;

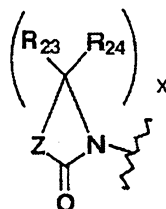
R_8 , și R_{10} sunt independent H, alchil, cicloalchil, alcoxi sau alcoxialchil;

n este 2;

w este 0, 1, sau 2;

Y este: $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$ sau $\underline{Q}$;

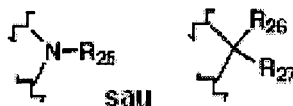
$\underline{Q}$ este:



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} și R_{22} sunt fiecare independent: hidrogen, alchil, cicloalchil, sau R_{19} și R_{20} împreună pot forma un inel heterociclic cu de la patru-, cinci-, șase- sau la șapte - membri;

R_{23} și R_{24} sunt fiecare independent hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau împreună pot forma un inel cicloalchil cu de la trei la șapte - membri;

Z este o grupare:



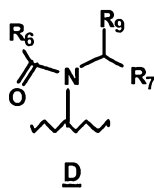
x este 2;

R_{25} , R_{26} și R_{27} sunt fiecare independent: hidrogen, alchil sau cicloalchil, sau R_{26} și R_{27} împreună pot forma un inel cicloalchil cu trei-, patru-, cinci-, șase- sau șapte -membri.

5. Un compus conform revendicării 1, în care R_3 este o grupare izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il independent substituită cu doi dintre următorii substituenți: alchil sau halogen.

6. Un compus conform revendicării 1, în care:

R_1 este o grupare:



R_2 este hidrogen;

R_3 este o grupare heteroaril;

R_6 este o grupare alchil sau cicloalchil;

R_7 este o grupare $-\text{CO}_2R_{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}R_{17}$, sau oxadiazol în care numita grupare oxadiazol poate fi opțional substituită cu hidrogen sau cu alchil;

R_9 este o grupare alchil; și

R_{15} , R_{16} și R_{17} , sunt independent hidrogen, alchil, sau aril sau R_{16} și R_{17} împreună pot forma un inel heterociclic cu 5 sau 6 - membri.

7. Un compus conform revendicării 6, în care:

R_3 este o grupare izoxazolil opțional substituită cu unul sau trei dintre următorii substituenți: hidrogen, halogen, sau alchil; și

R_6 este o grupare: etil, n-propil, n-butil, izobutil, n-pentil, 2-fenilet, benzil, ciclopropil, sau izobutil.

8. Un compus conform revendicării 6, în care:

R_9 este o grupare: 2-metil-propil, izopropil, sau sec-butil; și

R_{15} , R_{16} și R_{17} , sunt independent hidrogen, metil, etil, n-propil, n-hexil, 3,3-dimetilbutil, sau benzil sau R_{16} și R_{17} împreună pot forma o grupare: furan-2-il, piperazinil, sau

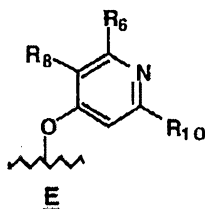
piperidinil, fiecare opțional substituită cu unu la trei dintre următorii substituenți: hidrogen, halogen, sau alchil.

9. Un compus conform revendicării 6, în care:

R_3 este o grupare izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il independent substituită cu doi dintre următorii substituenți: hidrogen, halogen, sau alchil.

10. Un compus conform revendicării 5, în care:

R_1 este o grupare:



11. Un compus conform revendicării 10, în care:

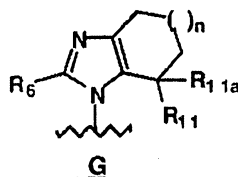
R_2 este o grupare: alchil, haloalchil, alcoxialchil sau haloalcoxialchil.

12. Un compus conform revendicării 10, în care:

R_2 este o grupare $-CH_2Y$.

13. Un compus conform revendicării 12, în care: Y este Q.

14. Un compus conform revendicării 5, în care R_1 este o grupare:



15. Un compus conform revendicării 14, în care R_2 este o grupare alchil, haloalchil, alcoxialchil sau haloalcoxialchil.

16. Un compus conform revendicării 14, în care R_2 este o grupare $-CH_2Y$.

17. Un compus conform revendicării 16, în care Y este Q.

18. Un compus conform revendicării 1, în care R₂ este o grupare: alcoxialchil alchil, haloalchil sau haloalcoxialchil.

19. Un compus conform revendicării 18, în care R₃ este o grupare: izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il independent substituită cu doi dintre următorii substituenți: alchil sau halogen.

20. Un compus conform revendicării 1, în care R₂ este o grupare -CH₂Y.

21. Un compus conform revendicării 20, în care R₃ este o grupare: izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il independent substituită cu doi dintre următorii substituenți: alchil sau halogen.

22. Un compus conform revendicării 20, în care Y este Q.

23. Un compus conform revendicării 22, în care R₃ este o grupare: izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il independent substituit cu doi dintre următorii substituenți: alchil sau halogen.

24. Un compus conform revendicării 1, în care numitul compus este selectat dintr-un grup care constă din:

(S)-N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]pentanamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-oxo-l-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(3-metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(4-brom-3-metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă;

4'-[(7-metoxycarbonil-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(7-carboxi-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(7-metoxycarbonil-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(7-carboxi-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(metoxycarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(carboxi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(N-metilcarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(N,N-dimetilcarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-etilchinolin-4-il)oximetil]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-etilchinolin-4-il)oximetil]-N-(3-metilizoxazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(5-acetil-2-n-propil-4-clorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(5-metoxycarbonil-2-n-propil-4-clorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(5-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-n-propil-4-clorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

Ester metilic al N-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valinei;

Ester metilic al N-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valinei;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-propil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,3-trimetilbutanamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)aminolsulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-metil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-izoleucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N²-(3-metil-1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-leucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-hexil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-ciano[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-hidroximetil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N-(3,4-imetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-clor-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-fluor[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2-clor-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil]-2-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-(ciclobutilcarbonil)-N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidă;

Acid 1-[[2-clor-2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H -imidazol-5-carboxilic;

(S)-N-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]propil]pentanamidă;

(S)-N-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]propil]pentanamidă;

N-(3,3-dimetilbutil)-N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

4-clor-1-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H -imidazol-5-carboxamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-fluor-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2-butil-4-clor-1-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H -imidazol-5-carboxamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[2-metil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă; N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[2-propil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dimetil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-etil-4-chinolinil)oxi]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

3-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-N-metil-3H-benzimidazol-4-carboxamidă;

Ester metilic al acidului 1-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H -benzimidazol-7-carboxilic;

Ester 2-feniletic al acidului 1-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H -benzimidazol-7-carboxilic;

Ester 2-(2-oxo-1-pirolidinil)etic al acidului 1-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H -benzimidazol-7-carboxilic;

Ester 3-(2-oxo-1-pirolidinil)propilic al acidului 1-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H -benzimidazol-7-carboxilic;

2'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

3-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-N-metil-2-propil-3H-imidazol-4-carboxamidă;

1-[[2-clor-2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-2-propil-3H-imidazol-4-carboxamidă;

3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoxi-N-metil-3H-benzimidazol-4-carboxamidă;

3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoxi-N,N-dimetil-3H-benzimidazol-4-carboxamidă;

Acid 2-[[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propilamino]-3-piridin carboxilic;

4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2,7-dietil-5H-pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-[2-butil-3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-3,4-dihidro-4-oxo-6-chinazolinil]-N'-metil-N'-(1-metiletil)uree;

2-[[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propilamino]-N-metil-3-piridincarboxamidă;

4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-carboxamidă;

4'-[(2-butil-3,4-dihidro-4-oxo-3-chinazolinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;
4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;
N-[2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilamino]etil]acetamidă;
Ester etilic al acidului 4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)aminolsulfonil][1,1'-bifenil]-2-acetic;
N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-N-propil-L-valinamidă;
N2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-L-valinamidă;
2'-clor-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;
N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oxi]metil]-2'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;
N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;
N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;
N-(4-brom-3-metil-5-izoxazolil)-4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-trifluormetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;
N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;
4'-[4-etil-1-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metoximetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;
4'-[4-etil-1-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metoximetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;
4'-[4-etil-1-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă; și sărurile acestora.

25. Un compus conform revendicării 1, în care numitul compus este selectat dintr-un grup care constă din::

(S)-N-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]pentanamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[2-(2-metoxietil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[2-(2-etoximetil)-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-oxo-1-pirolidinil)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(3-metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(4-brom-3-metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă;

4'-[(7-metoxycarbonil-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(7-carboxi-2-etoxibenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(7-metoxycarbonil-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(7-carboxi-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(metoxycarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(carboxi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(N-metilcarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(3,3-dimetil-2-oxopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoxi-7-(N,N-dimetilcarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-etilchinolin-4-il)oximetil]-N-(3-metilizoxazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(5-acetil-2-n-propil-4-clorimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(5-metoxycarbonil-2-n-propil-4-clorimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(5-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-n-propil-4-clorimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

Ester metilic al N-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valinei;

Ester metilic al N-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valinei;

N-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,3-trimetilbutanamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

2'-(cianometil)-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-ciano-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-metil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[2,2,2-trifluoretil)amino]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-izoleucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-leucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-hexil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-ciano[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-hidroximetil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil]oxi]metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-clor-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-fluor[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2-Clor-2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil]-2-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-(ciclobutilcarbonil)-N2-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidă;

Acid 1-[[2-clor-2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilic;

(S)-N-[[2'-[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]propil]pentanamidă;

(S)-N-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]propil]pentanamidă;

N-(3,3-dimetilbutil)-N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

4-clor-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-fluor-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2-Butil-4-clor-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(2-metil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(2-propil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dimetil-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[[(2-Etil-4-chinolinil)oxi]metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-N-metil-3H-benzimidazol-4-carboxamidă;

Ester fenilmetilic al acidului 1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-carboxilic ;

Ester 2-feniletilic al acidului 1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-carboxilic;

Ester 2-(2-oxo-1-pirolidinil)etilic al acidului 1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-carboxilic;

Ester 3-(2-oxo-1-pirolidinil)propilic al acidului 1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-carboxilic;

2'-ciano-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-(cianometil)-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

3-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-N-metil-2-propil-3H-imidazol-4-carboxamidă;

1-[[2-clor-2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

3-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-2-propil-3H-imidazol-4-carboxamidă;

3-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoxi-N-metil-3H-benzimidazol-4-carboxamidă;

3-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoxi-N,N-dimetil-3H-benzimidazol-4-carboxamidă;

Acid 2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propilamino]-3-piridincarboxilic;

4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2,7-dietil-5H-pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-[2-butil-3-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-3,4-dihidro-4-oxo-6-chinazolinil]-N'-metil-N'-(1-metiletil)uree;

2-[[[2'-[[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfoni][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propilamino]-N-metil-3-piridincarboxamidă;

4'-[[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil]-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(metoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

3-[[[2'-[[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfoni][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-carboxamidă;

4'-[(2-butil-3,4-dihidro-4-oxo-3-chinazolinil)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N2-[[[2'-[[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfoni]-2-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-2-[[[2'-[[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfoni]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilamino]etil]acetamidă;

Ester etilic al acidului 4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfoni][1,1'-bifenil]-2-acetic;

N2-[[[2'-[[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfoni][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-N-propil-L-valinamidă;

N2-[[[2'-[[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfoni][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-L-valinamidă;

2'-clor-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[2-etil-4-chinolinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[2-etil-4-chinolinil)oxi]metil]-2'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-etoximetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metoximetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metoximetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

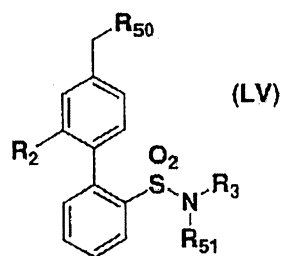
4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă; și sărurile acestora.

26. Utilizarea unui compus, definit conform revendicării 1, pentru obținerea unui medicament destinat pentru tratamentul unei tulburări dependente de endotelină sau a unei tulburări dependente de angiotensină II.

27. Utilizarea unui compus, definit conform revendicării 1, pentru obținerea unui medicament destinat pentru tratamentul sau pentru inhibarea unei tulburări selectate dintr-un grup care constă din: tulburarea dependentă de endotelină, tulburarea dependentă de angiotensină II, hipertensiune, hipertensiune pulmonară, hipertensiune pulmonară primară, hipertensiune cu nivel scăzut de renină, disfuncție erectilă, disfuncție sexuală la bărbați și femei, insuficiență cardiacă, ateroscleroză, restenoză, endotoxemie, dezvoltarea celulară, cancer, migrenă, astmul, ischemie, hemoragia meningeală, hipertrofia benignă de prostată, tulburarea renală, tulburarea glomerulară, maladia Berger, insuficiența renală acută, și insuficiența renală cronică.

28. O compoziție farmaceutică destinată pentru tratamentul tulburării dependente de endotelină sau tulburării dependente de angiotensină II, care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic sau un diluant și cel puțin un compus definit conform revendicării 1 într-o cantitate eficientă acestor tulburări.

29. Un compus cu formula:



în care:

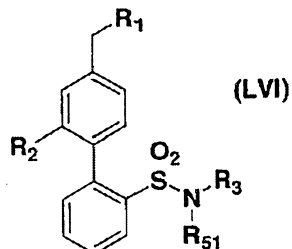
R_2 și R_3 au semnificațiile definite conform revendicării 1;

R_{50} este o grupare: hidroxi, clor, brom, iod, $-\text{OSO}_2$ -alchil, sau $-\text{OSO}_2$ -aril ; și

R_{51} este: hidrogen, sau o grupare protectoare de azot adecvată.

30. Compus conform revendicării 29, în care R_{51} este o grupare: $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, sau $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -aril.

31. Un compus cu formula:



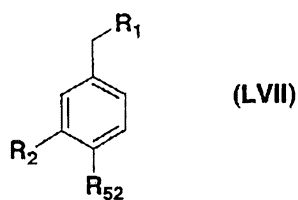
în care:

R_1 , R_2 și R_3 au semnificațiile definite conform revendicării 1; și

R_{51} este o grupare protectoare de azot adecvată.

32. Compus conform revendicării 31, în care R_{51} este o grupare: $-\text{CH}_2\text{OCHCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, sau $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -aril.

33. Un compus cu formula:

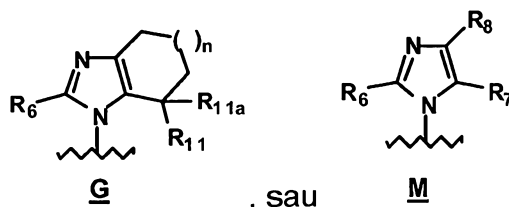


În care:

R_1 , și R_2 , au semnificațiile definite conform revendicării 1; și

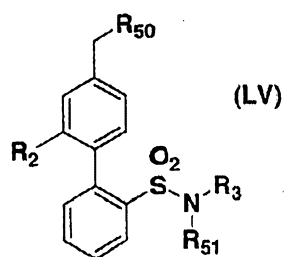
R_{52} este: clor, brom, iod, sau o grupare $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

34. Un compus conform revendicării 33 în care R_1 este o grupare:



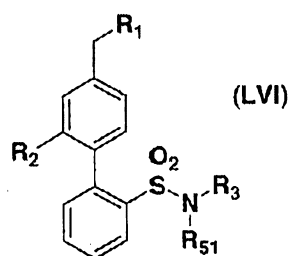
35. Un procedeu pentru prepararea unui compus definit conform revendicării 1, care cuprinde următoarele etape:

a) substituția unei grupări scindabile R_{50} cu anionul unui compus $R_1\text{-H}$ dintr-un compus cu formula:



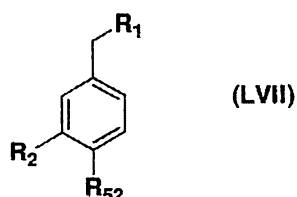
în care R_1 , R_2 și R_3 au semnificațiile definite conform revendicării 1, R_{50} este o grupare hidroxi, clor, brom, iod, $-\text{OSO}_2$ -alchil sau o grupare $-\text{OSO}_2$ -aril, și R_{51} , este hidrogen sau o grupare protectoare de azot adecvată, folosind reacția Mitsunobu sau reacția de substituție nucleofilă $S_{\text{N}}1$ sau $S_{\text{N}}2$, cu îndepărtarea numitei grupări protectoare de azot corespunzătoare ;

b) substituția grupării protectoare de azot R_{51} dintr-un compus cu formula:

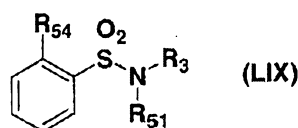


în care R_1 , R_2 și R_3 au semnificațiile definite conform revendicării 1, și R_{51} , este o grupare protectoare de azot adecvată ;

c) cuplarea oxidativă a unui compus cu formula:

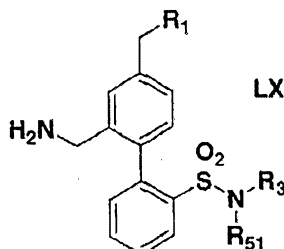


cu un compus cu formula:



în care R_1 , R_2 și R_3 au semnificațiile definite conform unui compus cu formula I și R_{51} este o grupare protectoare de azot adecvată; când R_{52} este clor, brom, iod sau o grupare $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, R_{54} este un acid boronic, un ester boronic sau un derivat stanan; când R_{52} este un acid boronic, un ester boronic sau un derivat stanan, R_{54} este clor, brom, iod sau o grupare $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

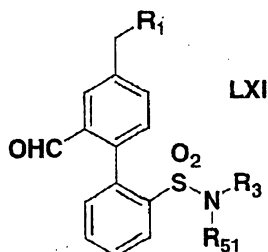
d) acilarea unui compus cu formula:



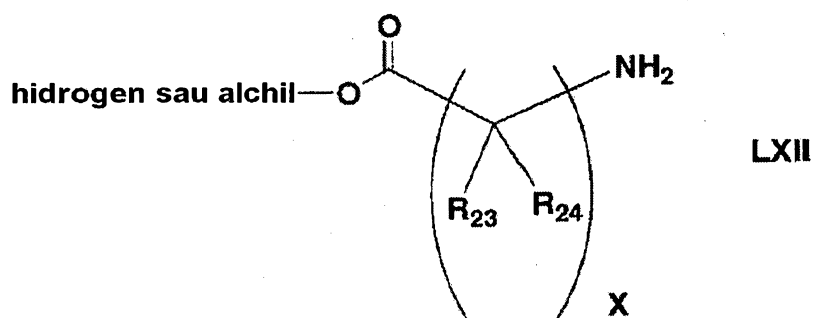
în care R_1 și R_3 au semnificațiile definite conform revendicării 1, și R_{51} ; este hidrogen sau o grupare protectoare de azot adecvată, cu un agent de alchilare cu formula $R_{55}-$ ($\text{C}=\text{O}$) R_{22} , $R_{19}\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $R_{55}-\text{CO}_2R_{18}$, $R_{55}\text{SO}_2R_{22}$, în care R_{18} , R_{19} și R_{22} au semnificațiile

definite conform revendicării 1 și R_{55} este o grupare de activare a unui acid, sau este constituită folosind un agent de activare acid, cu îndepărtarea numitei grupări protectoare de azot corespunzătoare ; sau

e) aminarea reductivă a unui compus cu formula:



în care R_1 și R_3 au semnificațiile definite conform revendicării 1, și R_{51} este hidrogen sau o grupare protectoare de azot adecvată, cu o amină cu formula:



în care R_{23} , R_{24} , și x au semnificațiile definite conform revendicării 1, cu îndepărtarea numitei grupări protectoare de azot corespunzătoare.

36. Un compus conform revendicării 1, în care numitul compus este selectat dintr-un grup care constă din:

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-etil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-etoxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-etil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(2-etoxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-etil-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-etoxietil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-etil-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(2-etoxietil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-4-izoxazolil)-2'-etil-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(2-etoxietil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-etil-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(2-etoxietil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

2'-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(1-hidroxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(1-hidroxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(1-hidroxietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(1-hidroxietyl)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroxietyl)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroxi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil]oxi]metil-2'-(2-fluoretoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil]oxi]metil-2'-(2-fluoretoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-l-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(2-fluoretoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-l-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(2-fluoretoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(2,2-difluorbutil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(2,2-difluorbutil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorbutil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorbutil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorbutil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorbutil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorpropil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorpropil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(etoximetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorpropil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[[2-(3,3,3-Trifluorpropil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[[3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil]oxi]metil-2'-(1,1-difluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[[[(3-metoxi-2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2'-(1,1-difluorpropil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1,1-difluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-hexahidro-8-oxo-2-propil-1-cicloheptimidazolil)metil]-2'-(1,1-difluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoxazolil)-2'-(1,1-difluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă;

4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-2'-(1,1-difluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidă; și sărurile acestora;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-etil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-propil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(2-fluoretoximetil)]]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(etoximetil)]]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-etil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-propil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(2-fluoretoximetil)]]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(etoximetil)]]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-etil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-propil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(2-fluoretometil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(etometil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

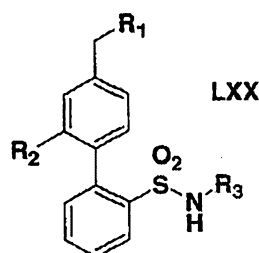
4'-[4-etil-1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-etil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-propil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(2-fluoretometil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil-2-(etometil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxamidă; și sărurile acestora.

37. Un compus cu formula LXX:

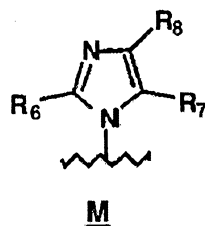


în care R_2 are semnificațiile definite în revendicarea 1;

R_3 este o grupare izoxazol-5-il sau izoxazol-3-il independent substituită cu doi dintre următorii substituenți: alchil sau halogen; și

R_1 este orice grupare care conferă compusului rezultat afinitate (IC_{50}), atât pentru receptorul AT_1 cât și pentru receptorul ET_A , mai mică de 5 micromoli pentru ambii receptori.

38. Un compus conform revendicării 5, în care R_1 este o grupare:



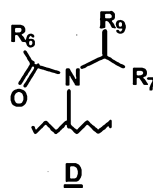
39. Un compus conform revendicării 38, în care R_2 este o grupare alchil, haloalchil, alcoxialchil sau haloalcoxialchil.

40. Un compus conform revendicării 38, în care R_2 este o grupare $-CH_2Y$.

41. Un compus conform revendicării 38, în care Y este Q.

42. Un compus conform revendicării 1, în care:

R_1 este o grupare:



R_2 este hidrogen;

R_3 este o grupare: izoxazol-3-il substituită cu halogen și o grupare alchil;

R_6 este o grupare alchil;

R_7 este o grupare $-C(O)NR_{16}R_{17}$;

R_9 este o grupare alchil; și

R_{16} și R_{17} , sunt grupări alchil.

43. Un compus conform revendicării 1, în care numitul compus este selectat dintr-un grup care constă din::

(S)-N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]pentanamidă;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(3-metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(4-brom-3-metil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidă;

Ester metilic al N-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valinei;

Ester metilic al N-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valinei;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il] metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxo-pentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-izoleucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenil-propil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-leucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoxazolil)amino[sulfonil][1,1'-bifeni]-4-il]metil]-N-metil-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenil-propil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenil-propil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-hexil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-(ciclobutilcarbonil)-N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidă;

(S)-N-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]propil]pentanamidă;

(S)-N-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperadinil)carbonil]propil]pentanamidă;

N-(3,3-dimetilbutil)-N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-oxopentil)-N-propil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-oxopentil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-L-valinamidă;

(S)-N-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]pentanamidă;

Ester metilic al N-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oxopentil)-L-valinei;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-izoleucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbanil)-N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenil-propil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-izoleucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopropil)-L-leucinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenil-propil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-leucinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxoprapil)-L-valinamidă;

N2-(ciclopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxo-3-fenil-propil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxohexil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxobutil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-hexil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil]-2-ciano[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil]-2-hidroximetil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-oxopentil)-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-N-propil-L-valinamidă;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoxazolil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oxopentil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-L-valinamidă; și sărurile acestora.