

(19)



(10) **LT 4854 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4854**
- (21) Paraiškos numeris: **2000 123**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 12 22**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 07 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2001 11 26**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/15063**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 07 01**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 12 22**
- (30) Prioritetas: **60/091847, 1998 07 06, US**
- (72) Išradėjas:
Natesan MURUGESAN, US
John E. TELLEW, US
John E. MACOR, US
Zhengxiang GU, US
- (73) Patent savininkas:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, New Jersey 08543-4000, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
- (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/505**
A61K 31/415
C07C313/00
C07D211/72
C07D215/16
C07D233/28
C07D239/72
C07D249/08
C07D261/04
C07D413/00
C07D471/02

- (54) Pavadinimas:

Bifenilsulfonamidai kaip dvigubi angiotenzino ir endotelino receptorių antagonistai

- (57) Referatas:

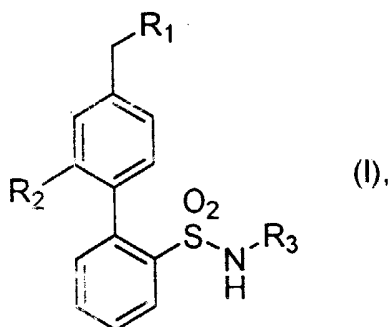
Aprašyti nauji bifenilsulfonamidai, kurie yra ir angiotenzino ir endotelino receptorių antagonistai, bei tokių junginių panaudojimas gydyti būklės, tokias kaip hipertenzija ir kitas ligas, o taip pat ir farmacinės kompozicijos, į kurias įeina tokie junginiai.

Išradimo sritis

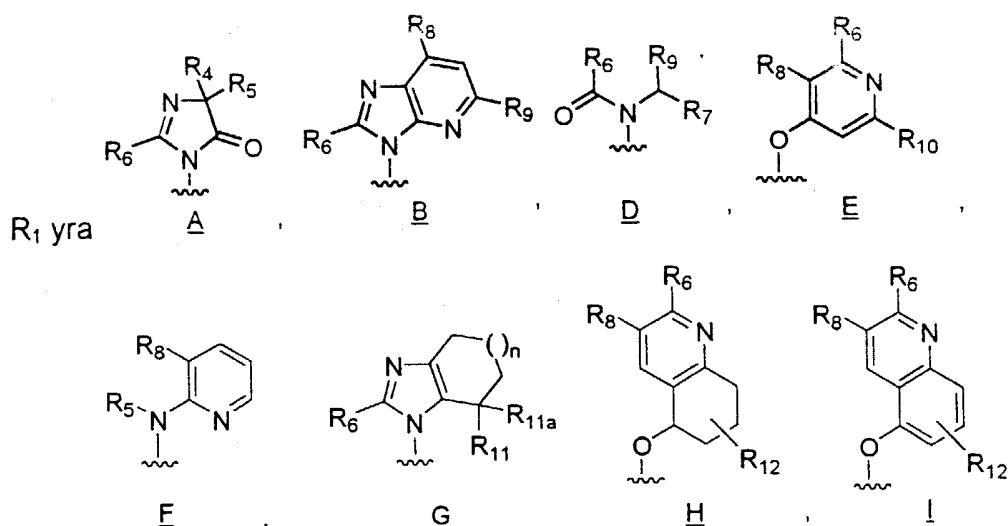
Šis išradimas yra susijęs su bifenilsulfonamidais, kurie yra ir angiotenzino ir endotelino receptorių antagonistai, su tokių junginių panaudojimu gydyti būklėms, tokioms kaip hipertenzija ir kitos ligos, ir su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina tokie junginiai.

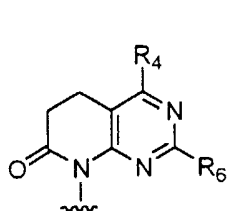
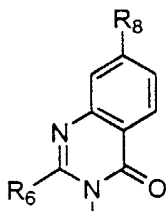
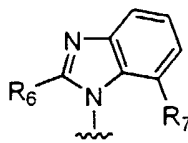
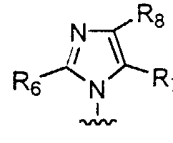
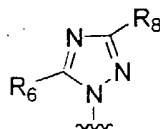
Išradimo santrauka

Šiame išradime pateikiami bifenilsulfonamidai, kurių formulė I:



kurioje:



JKLMN

arba

R_2 yra vandenilis, halogenas, $-CHO$, alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkenilas, alkinilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, alkoksialkoksigrupė, cianogrupė, hidroksilas, hidroksialkilas, nitrogrupė, $-CH(OR_{13})(OR_{14})$, $-(CH_2)_wY$, su išlyga, kad kai R_1 yra B, R_2 nėra vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, alkoksigrupė, hidroksialkilas, nitrogrupė, $-(CH_2)_wNR_{19}R_{20}$ arba $NHSO_2R_{21}$;

R_3 yra heteroarilas;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas arba alkoksialkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro cikelio, ciklopentilo, cikloheksilo, tetrahidrofuranilo arba tetrahidropiranilo žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

R_7 yra $-CO_2R_{15}$, $-(C=O)NR_{16}R_{17}$, $-CH_2OH$, tetrazolilas, oksadiazolilas arba triazolilas, kur minėtuose tetrazolile, oksadiazolile arba triazolile gali būti pakaitų, kaip antai vandenilis, alkilas arba halogenas;

R_8 , R_9 , R_{10} ir R_{12} , nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, halogenas, alkilas, cikloalkilas, arilas, heteroarilas, arilalkilas, alkiltioalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

R_{11} ir R_{11a} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkoksigrupė, arba kartu sudaro karbonilą;

R_{13} ir R_{14} yra alkilas arba kartu sudaro 5-6-narį žiedą;

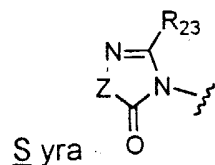
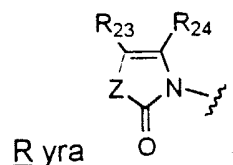
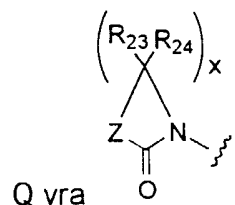
R_{15} , R_{16} ir R_{17} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas arba arilas, arba R_{16} ir R_{17} kartu gali sudaryti 4-6-narį heterociklinį žiedą;

n yra 1 arba 2;

w yra 0, 1 arba 2;

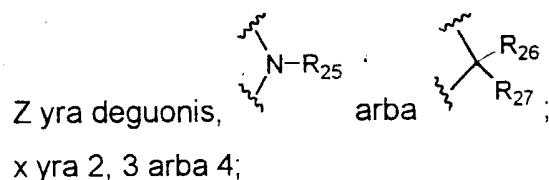
Y yra $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{18}$, $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{22}$,

$-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}\text{SO}_2\text{R}_{22}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{22}$, Q, R, arba S;



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;

R_{23} ir R_{24} nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



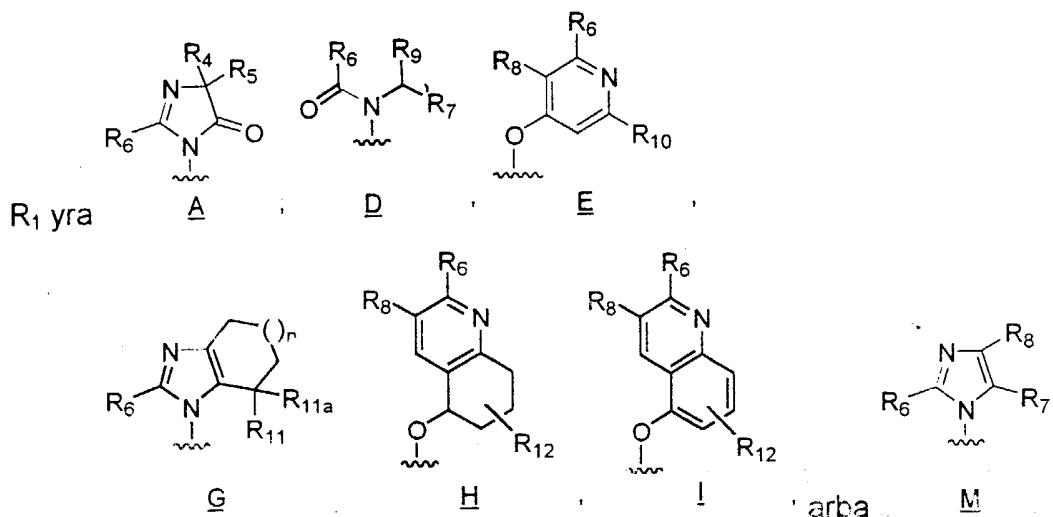
R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;

kur kiekviename iš minėtų žiedų, arile (atskirame arba kaip kitos grupės dalyje) arba heteroarile (atskirame arba kaip kitos grupės dalyje) gali būti vienas arba daugiau pakaitų, tokių kaip vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, nitrogrupė arba trifluormetilo grupė; ir jų druskos.

I formulės junginiai ir jų druskos gali būti naudojami kaip bendri endotelino ir angiotenzino receptoriaus antagonistai.

Tinkamiausi junginiai

I formulės junginiai ir jų druskos, kuriuose vienas arba daugiau ir ypatingai visi iš 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 ir x yra pasirinkti iš toliau duodamų reikšmių, yra labai tinkami šio išradimo junginiai:



R_2 yra alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, alkoksialkoksigrupė, hidroksialkilas arba $-(CH_2)_wY$;

R_3 yra izoksazolilas, piridizinilas, pirazinilas arba pirimidinilas, ir kiekviename iš jų gali būti tokie 1-3 pakaitai: vandenilis, halogenas, cianogrūpė, alkilas, alkoksigrupė, trifluormetilas arba nitrogrupė;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas arba alkoksigrupė;

R_7 yra $-CO_2R_{15}$, $-(C=O)NR_{16}R_{17}$ arba $-CH_2OH$;

R_8 , R_9 , R_{10} ir R_{12} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

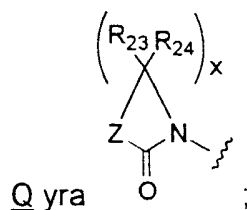
R_{11} ir R_{11a} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkoksigrupė, arba kartu sudaro karbonilą;

R_{15} , R_{16} ir R_{17} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{16} ir R_{17} kartu gali sudaryti 4-6-narij heterociklinį žiedą;

n yra 1 arba 2;

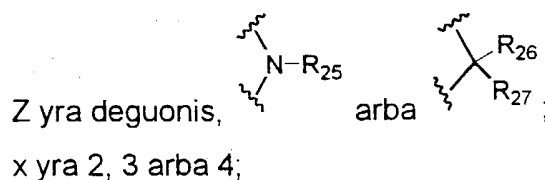
w yra 0, 1 arba 2;

Y yra $-\text{COOR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{22}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$,
 $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}\text{SO}_2\text{R}_{22}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{22}$ arba Q;



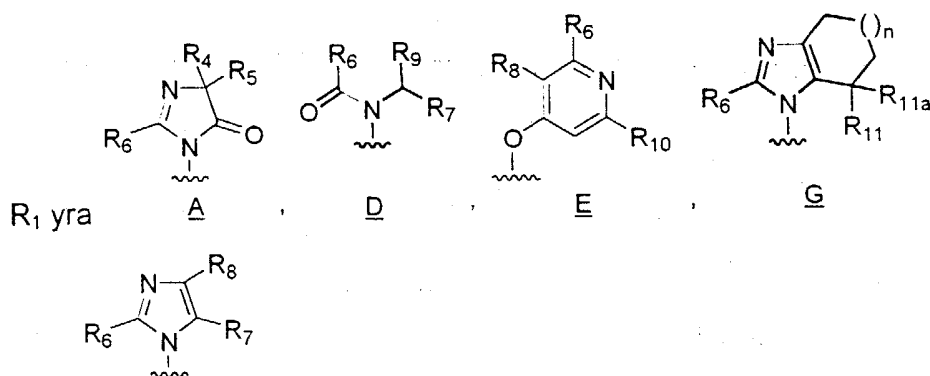
R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;

R_{23} ir R_{24} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą.

I formulės junginiai ir jų druskos, kuriuose vienas arba daugiau ir ypatingai visi iš 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_{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 ir x yra pasirinkti iš toliau duodamų reikšmių, yra dar tinkamesni šio išradimo junginiai:



arba

M

R_2 yra alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, hidroksialkilas arba $-(\text{CH}_2)_w\text{Y}$;

R_3 yra izoksazolilas, kuriame gali būti tokie 1 arba 2 pakaitai: vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, trifluormetilas arba nitrogrupė;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas arba alkoksigrupė;

R_7 yra $-\text{CO}_2R_{15}$, arba $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{16}R_{17}$;

R_8 , R_9 ir R_{10} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

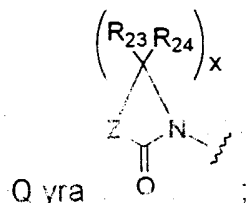
R_{11} ir R_{11a} kartu sudaro karbonilą;

R_{15} , R_{16} ir R_{17} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{16} ir R_{17} kartu gali sudaryti 4-6-narį heterociklinį žiedą;

n yra 2;

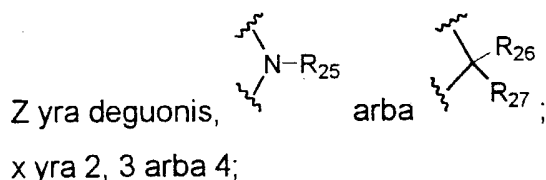
w yra 0, 1 arba 2;

Y yra $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})R_{22}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{19}R_{20}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}\text{SO}_2R_{22}$, $-\text{SO}_2R_{22}$ arba $\underline{Q}$;



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;

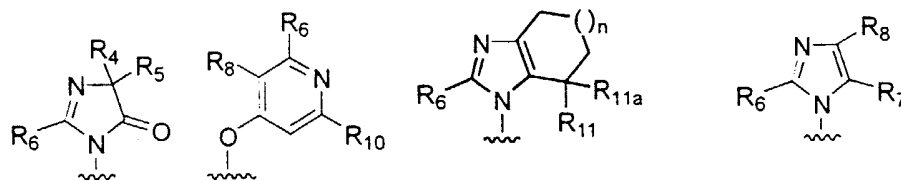
R_{23} ir R_{24} nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą.

I formulės junginiai ir jų druskos, kuriuose vienas arba daugiau ir ypatingai visi iš R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{11a} , 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 ir x yra pasirinkti iš toliau duodamų reikšmių, yra labiausiai tinkami šio išradimo junginiai:



R_1 yra A, E, G, arba M;

R_2 yra alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, alkoksialkoksigrupė, hidroksialkilas arba $-(CH_2)_wY$;

R_3 yra izoksazol-5-ilas arba izoksazol-3-ilas, kuriuose nepriklausomai gali būti 2 iš šių pakaitų: alkilas arba halogenas;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas arba alkoksigrupė;

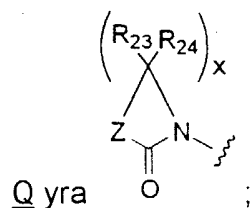
R_7 yra $-CO_2R_{15}$, arba $-(C=O)NR_{16}R_{17}$;

R_8 ir R_{10} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

n yra 2;

w yra 0, 1 arba 2;

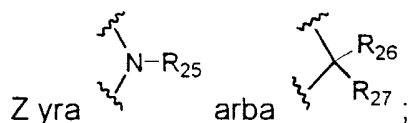
Y yra $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, arba $\underline{Q}$;



$\underline{Q}$ yra

R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;

R_{23} ir R_{24} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



Z yra

arba

x yra 2;

R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą.

Smulkus išradimo aprašymas

Šiame aprašyme yra naudojami tokie terminai. Jeigu nenurodyta kitaip, pradinis grupės arba nario apibrėžimas taikomas tai grupei arba nariui per visą išradimą, kai grupė arba narys yra atskiri, arba kai yra kitos grupės dalis.

Terminai "alk" arba "alkilas" reiškia tiesiosios arba šakotosios grandinės angliavandenilių grupes, turinčias 1-12 anglies atomų, geriau 1-8 anglies atomus. Labiausiai tinkamos yra žemesniosios alkilo grupės, tai yra alkilo grupės iš 1-4 anglies atomų.

Terminas "alkoksigrupė" reiškia alkilo grupę, prijungtą per deguonies atomą (-O-).

Terminai "ar" arba "arilas" reiškia fenilą, naftilą ir bifenilą. Tinkamiausia arilo grupė yra fenilas. Arilo grupėse gali būti vienas arba daugiau (1-3) tokių pakaitų: vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, nitrogrupė arba trifluormetilas.

Terminas "cikloalkilas" reiškia pilnai sočias ciklinio angliavandenilio grupes, turinčias 3-8 anglies atomus.

Terminai "halogenas" ir "halogen-" reiškia fluorą, chlorą, bromą ir jodą. Halogenalkilas reiškia alkilo grandinę, kurioje kaip pakaitai yra 1-3 halogenai.

Terminas "heteroarilas" reiškia furilą, tienilą, pirolilą, piridilą, pirimidilą, pirazinilą, piridazinilą, triazinilą, oksazolilą, izoksazolilą, tiazolilą, izotiazolilą, oksadiazolilą, tiadiazolilą, imidazolilą, triazolilą ir tetrazolilą, ir kiekviename iš jų gali būti, jeigu tinka, vienas arba daugiau (kaip antai 1-3) šių pakaitų: vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, nitrogrupė arba trifluormetilas.

Terminai "heterociklinis" arba "heterociklo-" reiškia galinčias turėti pakaitų nearomatines ciklines grupes, pavyzdžiui, 4-7-narę monociklinę, 7-11-narę biciklinę arba 10-15-narę triciklinę žiedinę sistemą, kurioje yra bent vienas heteroatomas bent viename anglies atomų turinčiame žiede. Kiekviename heterociklinius atomus turinčiame heterociklinės grupės žiede

gali būti 1, 2, 3 arba 4 heteroatomai, pasirinkti iš azoto atomų, deguonies atomų ir/arba sieros atomų, kur azoto ir sieros heteroatomai gali būti oksiduoti, o azoto heteroatomai gali būti kvaternizuoti. Heterociklinė grupė gali būti prijungta prie bet kurio žiedo arba žiedinės sistemos heteroatomo arba anglies atomo.

Monociklinių heterociklinių grupių pavyzdžiais yra azetidinilas, pirolidinilas, oksetinilas, imidazolinilas, oksazolidinilas, izoksazolinilas, tiazolidinilas, izotiazolidinilas, tetrahidrofuranilas, piperidinilas, piperazinilas, 2-oksopiperazinilas, 2-oksopiperidinilas, 2-oksopirolidinilas, 2-oksoazepinilas, azepinilas, 4-piperidonilas, tetrahidropiranilas, morfolinilas, tiamorfolinilas, tiamorfolinilo sulfoksidas, tiamorfolinilo sulfonas, 1,3-dioksolanas ir tetrahidro-1,1-diokstienilas bei panašūs.

Terminas "žiedas" apima homociklinį (t.y., kaip čia naudojama, visi žiedo atomai yra anglies atomai) arba "heterociklinį" (t.y., kaip čia naudojama, žiedo atomai yra anglies atomai ir 1-4 heteroatomai, pasirinkti iš N, O ir/arba S, taip pat dar vadinamą heterociklo-) žiedus, kuriuose, kaip čia naudojama, kiekvienas iš jų (homociklinis arba heterociklinis) gali būti sotus arba dalinai arba pilnai nesotus (kaip antai heteroarilas), ir kiekviename iš jų (homocikliniame arba heterocikliniame) gali būti vienas arba daugiau (kaip antai 1-3) pakaitų, tokių kaip vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, nitrogrupė arba trifluormetilas.

Visame aprašyme grupės ir jose esantys pakaitai gali būti pasirinkti tokie, kad būtų gaunamos stabilios liekanos ir junginiai.

I formulės junginiai sudaro druskas, kurios taip pat įeina į šį išradimą. Nuoroda į I formulės junginį čia turi būti suprantama kaip apimanti ir jo druskas, jeigu nepažymėta kitaip. Čia naudojamas terminas "druska(-os)" reiškia rūgščių ir/arba bazių druskas, sudarytas su neorganinėmis ir/arba organinėmis rūgštimis ir bazėmis. Be to, jeigu I formulės junginyje yra ir bazinė ir rūgštinė liekana, gali būti sudaryti cviterjonai ("vidinės druskos") ir jie įeina į čia naudojamą "druskos(-ų)" terminą. Pirmenybė teikiama farmaciškai priimtinioms (t.y. netoksiškoms, fiziologiškai priimtinioms) druskoms, nors yra naudingos ir kitos druskos, pvz., išskyrimo arba gryninimo stadijose, kurios gali būti naudojamos gaminimo metu. I formulės junginių druskos gali būti gaunamos, pavyzdžiui, veikiant I junginį tam tikru rūgšties arba bazės kiekiu,

kaip antai ekvivalentiniu kiekiu, terpėje, tokioje kaip, pavyzdžiui, terpė, kurioje druska iškrenta į nuosėdas, arba vandeninėje terpėje, kuri po to liofilizuojama.

I formulės junginiai, kurie turi bazinę liekaną, gali sudaryti druskas su įvairiomis organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis. Rūgštinių adityvinių druskų pavyzdžiais yra acetatai (kaip antai druskos, sudarytos su acto rūgštimi arba trihalogenacto rūgštimi, pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi), adipatai, alginatai, askorbatai, aspartatai, benzoatai, benzensulfonatai, rūgštieji sulfatai, boratai, butiratai, citratai, kamparatai, kamparsulfonatai, ciklopentanpropionatai, digliukonatai, dodecilsulfatai, etansulfonatai, fumaratai, gliukoheptanoatai, glicerofosfatai, hemisulfatai, heptanoatai, heksanoatai, hidrochloridai (sudaryti su hidrochlorido rūgštimi), hidrobromidai (sudaryti su hidrobromido rūgštimi), hidrojodidai, 2-hidroksietansulfonatai, laktatai, maleatai (sudaryti su maleino rūgštimi), metansulfonatai (sudaryti su metansulfonrūgštimi), 2-naftalensulfonatai, nikotinatai, nitratai, oksalatai, pektinatai, persulfatai, 3-fenilpropionatai, fosfatai, pikratai, pivalatai, propionatai, salicilatai, sukcinatai, sulfatai (tokie kaip sudaryti su sulfato rūgštimi), sulfonatai (tokie kaip čia paminėti), tartratai, tiocianatai, toluensulfonatai, tokie kaip tozilatai, undekanoatai ir pan.

I formulės junginiai, kurie turi rūgštinę liekaną, gali sudaryti druskas su įvairiausiomis organinėmis ir neorganinėmis bazėmis. Druskų su bazėmis pavyzdžiais yra amonio druskos, šarminių metalų druskos, tokios kaip natrio, ličio ir kalio druskos, žemės šarminių metalų druskos, tokios kaip kalcio ir magnio druskos, druskos su organinėmis bazėmis (pavyzdžiui, organiniais aminais), tokiomis kaip benzatinai, dicikloheksilaminai, hidrabaminais (sudarytos su N,N-bis(dehidroabietil)etilendiaminu), N-metil-D-gliukaminai, N-metil-D-gliukaminai, t-butilaminai, ir druskos su aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas ir pan. Bazinės azotą turinčios grupės gali būti kvaternizuotos agentais, tokiais kaip žemesnieji alkilhalogenidai (pvz. metilo, etilo, propilo ir butilo chloridai, bromidai ir jodidai), dialilsulfatai (pvz. dimetil-, dietil-, dibutil- ir diamilsulfatai), ilgos grandinės halogenidai (pvz. decilo, laurilo, miristilo ir stearilo chloridai, bromidai ir jodidai), aralkilhalogenidai (pvz. benzilo ir fenetilo bromidai) ir kt.

Čia taip pat aptariami ir šio išradimo junginių provaistai ir solvatai. Čia naudojamas terminas "provaistas" reiškia junginį, kuris, kai jį gauna subjektas,

chemiškai transformuojasi pagal metabolinius arba cheminius procesus, duodamas I formulės junginį, arba jo druską ir/arba jo solvatą. Tinkamiausi I formulės junginių solvatai yra hidratai. Visi galintys egzistuoti tautomerai taip pat laikomi šio išradimo dalimi.

Visi šio išradimo junginių stereoizomerai, tokie kaip stereoizomerai, galintys egzistuoti dėl asimetrinio anglies atomo R pakaituose, įskaitant enantiomerines formas (kurios gali egzistuoti net ir nesant asimetrinių anglies atomų) ir diastereomerines formas, taip pat yra laikomi įeinančiais į šį išradimą. Atskiri šio išradimo junginių stereoizomerai gali, pavyzdžiui, iš esmės neturėti kitų izomerų priemaišų arba gali būti mišiniuose, pavyzdžiui, kaip racematai, arba su visais kitais, arba su kitais pasirinktais stereoizomerais. Šio išradimo junginių chiraliniai centrai gali turėti S arba R konfigūraciją, apibūdintą IUPAC 1974 rekomendacijose.

Šis išradimas gali būti pritaikytas didelės apimties ankstesniuose darbuose, atliktuose angiotenzinų antagonistų srityje, gaunant papildomus naujus junginius, pasižyminčius stipriu antagonistiniu aktyvumu ir endotelino, ir angiotenzino receptoriams. Konkrečiau, labai daug grupių (žinomų, kad jos yra tinkamos angiotenzino receptorių antagonistų srityje) gali būti pakeistos I formulės R_1 padėtyje, nenukrypstant nuo šio išradimo sferos. Toliau duodamoje lentelėje pateikiami papildomų tinkamų R_1 grupių pavyzdžiai.

Patento Nr.	R_1 aprašmas
JP 09291078	Imidazolai su pakaitais
JP 09301956	Imidazolai su pakaitais
JP 09323991	Karboksimetilidencikloheptaimidazolai
WO 97/40040	Pirimidin-4-onai
US 5674879	Tetrahidroimidazopiridinai
WO 97/30036	N-acilaminorūgščių dariniai
JP 091110691	Imidazotetrahidropiridinai
JP08208640	Benzimidazolai
JP 08165292	Purino dariniai
JP 08143552	Cikloheptaimidazolai
JP 081113572	Imidazopiridinai
WO/96/10559	Karbamidai
EP 708103	Imidazonai
WO 96/08476	Pirimidinonai
JP 08041053	Pirimidinai
JP 08034780	Cikloheptimidazolai

WO 96/05195	Naftokondensuoti laktamai
WO 96/04273	Pirazolai
EP 696583	Benzimidazolai
JP 07316055	Pirimidinai
WO 95/34564	Piridilimidazolai
JP 07309871	Hidrazotriazolai
WO 95/32198	Piridilimidazolai
AU 95/16257	Imidazopiridinai
WO 95/24902	Imidazolai
DE 4407488	Piridonai
WO 95/22543	Imidazolai
WO 95/21838	Piridilimidazolai
JP 07157485	Kondensuoti pirimidinonai
US 5411980	N-arilpakeisti 1,2,4-triazolinonai
WO 95/16677	Pirimidin/pirimidinonai
WO 95/16675	Benzazepin-3-ilkarbamidai
WO 95/16692	Benzazepin-3-ilkarbamidai
US 5426105	Dihidroimidazopiridinai
US 5424450	Imidazolinonai
DE 4341453	4-Oksoimidazopiridinai
JP 07112975	Aminoazolai
DE 4339868	4-Oksoimidazopiridinai
WO 95/12598	Benzazepinilkarbamido makrociklai
EP 648763	Imidazolai
WO 95/09632	Benzazepin-3-ilkarbamidai
EP 647627	Piridinonai
JP07048357	Aminorūgštys
WO 95/03290	Benzokondensuoti laktamai
DE 4342724	2-Okso-1,2-dihidropiridinai
WO 93/17023	Pirazolpirimidinai
US 5385894	6-Aminochinazolinai
JP 07002776	N-arilmetilpiridinai
JP 06340668	Pirazoltriazolai
US 5380719	Chinoksalinai ir jų N-oksidai
GB 2280438	Karboksimetilidencikloheptimidazolai
WO 95/00517	Imidazolai
US 5378704	Benzo- ir pirido-1,2,4-tiadiazinai
JP 06287182	Alkilglicinai
EP 623610	Piridinas ir piridonai
US 5358947	Pirazolotriazinonai
WO 94/22838	Pirazolai
EP 621276	2,3,3-Pakeisti chinazolino dariniai
WO 94/21629	1-Fenilimidazol-2-onai
JP 06211814	Tiokarbamidai
EP 618207	5,8-Dihidro-6H-piridopirimidin-7-onai
DE 4305279	Triazolpirimidinai
WO 94/17069	Pirazolai
WO 94/17067	Pirimidonai

US 5338736	2,3,6-Pakeisti chinazolinono dariniai
JP 06184086	Tiokarbamidai
DE 4300912	1-Benzil-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-onai arba giminingi analogai
US 5330987	Piridopirimidinonai
EP 607077	4-Pirimidinonai
WO 94/13675	Pirazoltriazolai
US 5326776	5-nariai heterocikliniai žiedai, turintys 1-4 N arba 2 N ir 1 O ir turintys 0-2 dvigubas jungtis
EP 602521	Imidazopiridinai
WO 94/11379	Piridoksazinonai
WO94/11012	Dipeptidiniai analogai
EP 591891	Benzimidazolai
US 5315013	Pirazolai
JP 06100541	Pirazolinonai
WO 94/04516	5-nariai heterociklai, turintys 1-4 heteroatomus
JP 06087833	Vinilimidazolai
EP 594022	2-Piridonai
EP 594019	2-Piridonai
JP 06073008	Alkoksipiridinai
JP 06072985	Karbamidai ir tiokarbamidai
DE 4233590	Benzimidazolai
JP 06065236	Dihidrobzenzimidazonai
JP 06056826	Chinoksalinai
EP 589665	4,5,6,7-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-karboksamidai
JP 06041122	Chinoksalinai
DE 4230464	Imidazoliibenzimidazolai
US 5296480	2-Alkil-5,6,7,8-tetrahidropiridoo[4,3-d]-pirimidin-4-onai
US 5294617	Chinazolinonai
US 5294611	Chinazolinonai
US 529734	Chinazolinonai
JP 06032782	Pirazolai
US 5290780	Chinazolinonai
JP 06025250	Tieno[3,4-d]imidazolai
JP 06025229	Imidazolai
WO 94/03453	Pirazolil[4,3-c]piridinai
WO 94/03449	Imidazolai
WO 94/03435	Imidazol-5-karboksirūgštys
US 5288720	Chinazolinonai
JP 06016661	Imidazolai
US 5284853	Chinazolinonai
US 5284852	Chinazolinonai
JP 06009638	Pirazolpirimidinai
WO 94/02467	Imidazolai
US 5281604	Chinazolinonai
US 5281603	Chinazolinonai
US 5281602	Piridopirimidinai

DE 4224133	Benzimidazolai
US 5276048	Imidazolai
GB 2268743	Piridinai/pirazinai/pirimidinai
JP 05310696	Piridinai
EP 574846	Imidazopiridinai
DE 4237656	Benzimidazolai
FR 2690442	Pirazolpirimidinai
GB 2267089	Cikloheptimidazolai
EP 573218	Imidazolai
WO 93/23391	Indolai, 7-azaindolai
US 5260325	N-prijungti amidai arba tioamidai
DE 4212748	Benzimidazolai
EP 566020	Benzimidazolai
DE 4212250	Benzimidazolai
US 5250548	Aminopiridinai
GB 2265900	Pirazolai
EP 562936	Imidazolinai
WO 93/18035	Azaftalimidai
WO 93/17682	Bicikliniai heterociklai
WO 93/17681	5-nariai heterociklai
EP 561252	2-Oksochinolinai
JP 05201994	Piridazinonai
GB 2264709	Imidazopiridinai
JP 05194418	2-Aminopiridinai
WO 93/16049	4-Oksodihidropiridinai
JP 05178836	Piridinai
EP 556080	Pirazolo[1,5-a]piridinai arba imidazo[1,5-a]piridinai
US 5231094	Triazolopirimidinai
EP 554107	1,2,4-Triazolas
EP 554098	Imidazo[4,5-b]piridinai
WO 93/14086	1-Izochinolinonai
EP 552765	Benzimidazolai
JP 05155884	Benzopirazinai arba piridopirazinai
WO 93/13077	Hidantoinai sujungti su imidazolais
US 5225408	Oksadiazinonas
JP 05140152	Chinazolindionas
EP 550313	Pirazolonas ir pirimidinonai
US 5219856	Imidazolai
EP 547514	Imidazopiridinai
US 5218125	Imidazolai
GB 2262096	4-Aminopirimidinai
US 5214153	Imidazolai
US 5212195	Indolai, azaindolai
EP 543263	Benzimidazolai
DE 4221583	Piridonai
US 5208234	Imidazolfosfonrūgštys
WO 93/08193	Imidazotetrahidropiridazinai
WO 93/08171	Pirimidocikloalkanai

WO 93/08169	Aminopirimidinai
EP 539086	Pirimidinolaktamai
EP 537937	Pirazinopirimidinonai
DE 4132632	Imidazolilpropeno rūgštys
EP 535465	Imidazolilpropeno rūgštys
EP 535463	Imidazolilpropeno rūgštys
EP 535420	Imidazolai
EP 534706	Chinazolinonas arba piridopirimidinonai
WO 93/05044	Pirazoltriazinai
WO 93/05025	Pirazolai
WO 93/04059	Imidazolai
WO 93/04045	Imidazolinonai
JP 05032661	Imidazolinonai
EP 532410	Imidazolinonai ir didesnio žiedo analogai
EP 531876	Imidazoindolizinai
EP 531874	4,5,6,7-Tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-4-karboksirūgštys
EP 530702	1,2-Dihidro-2-okspiridinai
WO 93/03040	Tienopirimidin-4-onai
WO 93/03033	Imidazo[4,5-d]piridazinai
WO 93/03018	Pirimidinai
US 5187168	Chinazolino dariniai
JP 05017480	Tienoimidazolai
US 5185340	Oksipirimidinai
US 5182288	Laktamai
FR 2677016	Acilaminorūgščių dariniai
WO 93/00341	Imidazolai
WO 92/22533	4-Aminochinolinai
US 5124335	Kondensuoti pirolai
EP 490820	Acilamino dariniai
EP 490587	Pirazolpirimidinas ir imidazopiridazinai
EP 495626	Oksipiridinai, oksichinolinai ir imidazolai
EP 497150	3-Chinazolin-4-onai
EP 497121	Imidazolai
EP 498721	1,4-Dihidrochinolin-4-onai
US 5132216	Imidazopiridinai
EP 499416	Oksipiridinai
EP 499415	Aminopiridinai
EP 499414	Kondensuoti oksipiridinai
EP 500409	4-Pirimidonai
EP 500297	2-Piridonai ir 2-pirimidonai
EP 502725	Kondensuoti pirimidonai
EP 502875	1-(2H)-izochinolinonai
EP 502314	Benzimidazolai
EP 505098	Imidazolai
EP 503785	Imidazolai
JP 04230683	7-Aza ir 4-azabenzimidazolai (t.y. imidazopiridinai)
EP 507594	Chinolinai
JP 04235988	Imidazopiridazindionai

EP 505893	Imidazopiridinai
FR 2672891	Pirazolonai
US 5145699	Piridopirimidinai
EP 515265	Pirimidino dariniai
EP 511791	Pirolpiridinai
JP 04257564	Benzimidazolai, imidazopiridinai, imidazopirazinai
WO 92/16524	Benzokondensuoti laktamai
EP 516392	Naftiridonai ir pirido[c,b]pirolidonai
WO 92/19211	Imidazobenzochinonai
JP 04295478	Imidazo[4,5-b]piridinai
EP 5212768	Triazolpirimidinai
WO 92/21666	Triazolo dariniai
EP 518033	Imidazo[4,5c]piridin-4-karboksilatai ir kiti heterociklai
US 5087702	3H-imidazo-[4,5-b]piridinai
US 5087634	N-pakeisti imidazol-2-onai
WO 92/00977	Imidazolai
EP 475206	Ivairūs 6-nariai heterociklai
WO 92/02508	Oksichinolinai
WO 92/04343	Tetrahidrobenzazolai
WO 92/04335	1H-1,2,4-triazolai
EP 475898	Azacikliniai junginiai, įskaitant imidazolinonus
EP 481448	Dihidropirimidinai
WO 92/05161	1,3,5-Tripakeisti 1,2,4-triazolai
WO 92/07852	Ksantino dariniai
JP 04120072	Pirimidino dariniai
EP 487252	Chinolinai ir 1,5-naftiridino dariniai
EP 483683	Tienoimidazolai
EP 470543	Kondensuoti imidazolai
EP 468470	Kondensuoti imidazolai
EP 467207	Purinai
WO 91/19715	Imidazo[4,5-d]piridazinai
WO 91/19697	Piridinai
EP 465368	Imidazolai
EP 465323	Pirimidinai
WO 91/18888	Triazolonai
EP 461039	Benzimidazolai
US 5066586	Piridoimidazolai
EP 459136	Benzimidazolai
WO 91/17148	Triazolai
EP 456510	Piridoimidazolai
EP 456442	Chinolinai
WO 91/15479	Imidazolai, oksazolai, tiazolai
WO 91/15209	Pirimidinai
EP 453210	Piridinai
WO 91/14679	Imidazolinonai arba pirimidinonai
US 5053329	Imidazopiridinai
US 5049565	Konjuguoti imidazopiridinai
EP 449699	Pirazolai

EP 446062	Pirazolai
EP 445811	Piridin-4-onai ir pirimidin-4-onai
EP 443983	Amidai, sulfonamidai, karbamatai
EP 443568	Tienopiridin-4-onai, tienopirimidin-2,4-dionai
EP 442473	Pirimidin-2,4-dionai
EP 435827	Pirimidinonai
EP 434038	Kondensuoti imidazolai
EP 432737	Cikloheptimidazoloni
WO 91/07404	Azachinolinai
EP 430300	Ksantini
EP 426021	Kondensuoti imidazolai
EP 425921	Benzimidazolai
EP 424317	Pirimidini
EP 420237	Kondensuoti imidazolai
EP 419048	Pirimidinonai
EP 415886	Kondensuoti imidazolai
EP 412848	Oksichinolinai
EP 412594	Triazolinonai
EP 411766	Chinazolinonai
EP 411507	Pirazol-3-karboksilatai
WO 91/00281	Imidazolai
WO 91/00277	Imidazolai
EP 409332	Triazolai
EP 407342	Pirimidinonai
EP 407102	Kondensuoti imidazolai
EP 401030	Kondensuoti imidazolai
EP 400974	Kondensuoti imidazolai
EP 400835	Benzimidazolai
EP 399732	Benzimidazolai
EP 399731	Kondensuoti imidazolai
EP 392317	Benzimidazolai
EP890719	Imidazolai
EP 323841	Pirolai, pirazolai ir triazolai
EO 291969	Bifeniltetrazolai
EP 253310	Imidazolai
WO 95/28419	Indazolai
EP 638572	Kondensuoti imidazolai
DE 4320432	Aminopiridilas, imidazolai, kondensuoti imidazolai
JP 06279437	Imidazolai
EP 624583	Piridonai
EP 623611	Piridini arba 2-piridonai
US 5348955	Diacilpiperazinai
WO 94/07486	Benzokondensuoti laktamai
JP 06128256	Imidazopiridini
US 5298517	Imidazolai
US 5286729	Chinazolinonai
DE 4203872	Imidazo[1,2-a]piridini
GB 2263637	Kondensuoti imidazolai

US 5177097	Imidazonai
EP 519831	Imidazolai ir pirimidinai
US 5153347	Fosfonatai arba fosfinatai
DE 4034728	Tienoimidazolai
DE 4032522	Tienoimidazolai
EP 461040	Kondensuoti imidazolai
DE 4006693	Benzimidazolai
US 4916129	Imidazolai
US 4880804	Benzimidazolai
WO 97/15556	3-Spiroindolin-2-onai
US 5266583	Imidazolai
EP 573218	Imidazolai
US 5264447	Imidazolai
EP 569794	Benzopiridonai arba piridopiridonai
US 5091390	Kondensuoti imidazolai
US 5256658	Morfolinai, piperidinai, piperazinai, tiomorfolinai
EP 546358	Benzimidazolai

Gavimo būdai

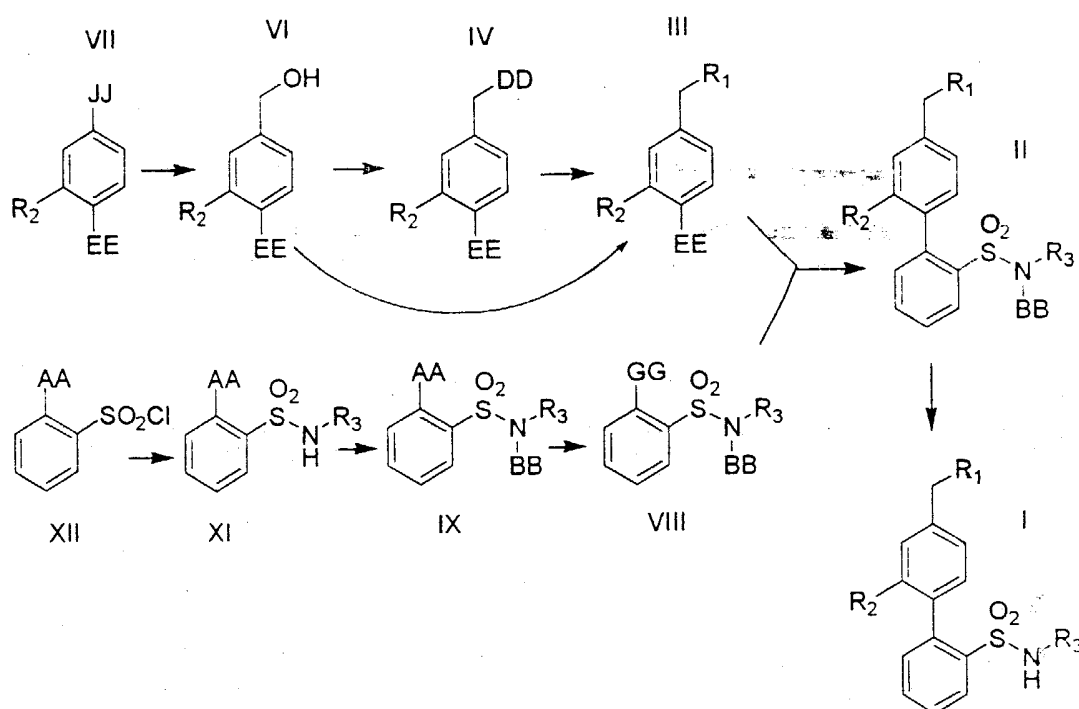
Šio išradimo junginiai gali būti pagaminti pagal I – XIII schemose parodytus būdus. Tirpiklius, temperatūras, slėgius ir kitas reakcijų sąlygas gali parinkti šios srities specialistas. Pradinės medžiagos yra randamos prekyboje arba jas nesunkiai gali pagaminti specialistas.

I – XIII schemose naudojamų sutrumpinimų apibrėžimai yra tokie:

- AA vandenilis, halogenas (chloras, bromas, jodas) arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$;
- BB tinkama azotą blokuojanti grupė, pavyzdžiui metoksimetilas [MOM], benziloksimetilas [BOM], 2-(trimetilsilil)etoksimetilas [SEM], metoksietoksimetilas [MEM] arba t-butilas;
- DD S_n2 arba S_n1 atskylanti grupė, pavyzdžiui halogenas (Cl, Br, I) ir sulfonatai ($-\text{OSO}_2$ -arilas (pvz., $-\text{OSO}_2\text{Ph}$ arba $-\text{OSO}_2\text{PhCH}_3$) arba $-\text{OSO}_2$ -alkilas (pvz., $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$);
- EE halogenas (chloras, bromas, jodas) arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$;
- GG boratinis esteris arba boro rūgštis, arba trialkilstananas;
- HH metalo atomas, toks kaip alavas, cinkas, magnis arba litis, kaip dalis metaloorganinio junginio, naudojamo kaip tarpinis junginys metalo tarpininkaujamose arilo-arilo kopuliavimo reakcijose;
- JJ $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$ arba $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$, kur R_{20} yra vandenilis arba C_1 - C_3 alkilas.

Tinkamų azotą blokuojančių grupių įvedimo ir atskėlimo sąlygų pavyzdžius galima rasti T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pp. 309-405. Patyręs specialistas taip pat pripažins, kad heteroarilosulfamidas-NH šio išradimo junginiuose turės karboksirūgšties charakterį, ir todėl karboksirūgščių blokavimo metodai taip pat galės būti taikomi šio išradimo sulfonamidų NH grupių azotui blokuoti, įskaitant tarpinius junginius I formulės junginiams gauti. Tinkamų karboksirūgštį blokuojančių grupių įvedimo ir atskėlimo sąlygų pavyzdžius galima rasti T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pp. 175-276.

I SCHEMA



I formulės junginiai gali būti pagaminti deblokuojant II formulės junginius, kuriuose BB yra tinkama azotą blokuojanti grupė. Deblokavimo sąlygų ir azotą blokuojančių grupių pavyzdžius galima rasti T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pp. 309-405. Tinkamiausios azotą blokuojančios grupės

yra metoksimetilas (MOM), metoksietoksimetilas (MEM) ir 2-(trimetilsilil)etoksimetilas (SEM).

II formulės junginiai gali būti pagaminti paladžio katalizuojamoje III formulės junginio kopuliacijos reakcijoje su VIII formulės junginiu, esant tinkamos bazės, inertiniame tirpiklyje. Paladžio katalizatorių pavyzdžiais yra tetrakis(trifenilfosfin)paladis(0), paladžio(II) chloridas ir paladžio(II) acetatas. Tinkamiausias paladžio katalizatorius yra tetrakis(trifenilfosfin)paladis(0). Bazių pavyzdžiais yra tretiniai aminai, tokie kaip (bet jais neapsiribojama) trietilaminas, arba vandeniniai kalio, natrio arba cezio karbonatai. Tinkamiausia bazė yra vandeninis natrio karbonatas. Tirpiklių pavyzdžiais yra tetrahidrofuranas, 1,4-dioksanas, acetonitrilas, toluenas, benzenas arba tiesiosios grandinės alkoholiai, arba šių tirpiklių deriniai. Tinkamiausias tirpiklis yra tolueno ir etanolio mišinys. Reakcijų temperatūrų pavyzdžiais yra temperatūros tarp 25 °C ir 125 °C, geriausia tarp 65 °C ir 110 °C.

III formulės junginiai gali būti pagaminti iš IV formulės junginių pakeičiant atskylančią grupę (DD) R_1-H junginio konjuguota baze, kurioje R_1 yra toks, kaip aprašyta anksčiau, naudojant bazę inertiniame tirpiklyje. Bazių pavyzdžiais yra natrio karbonatas, kalio karbonatas, cezio karbonatas, natrio hidridas, kalio hidridas arba alkaličiai. Tinkamiausia bazė yra natrio hidridas. Inertinių tirpiklių pavyzdžiais yra eteriai (tetrahidrofuranas, 1,4-dioksanas, dietilo eteris) arba N,N-dimetilformamidas. Tinkamiausias tirpiklis yra N,N-dimetilformamidas. Reakcijų temperatūrų pavyzdžiais yra temperatūros tarp 0 °C ir 154 °C, geriausia tarp 65 °C ir 110 °C.

III formulės junginiai taip pat gali būti pagaminami pagal Mitsunobu reakciją tarp VI formulės junginio ir konjuguotos rūgšties R_1-H , geriausia naudojant fosfiną kaip oksidavimo agentą inertiniame tirpiklyje. Fosfinų pavyzdžiais yra trialkilfosfinai, triarilfosfinai ir triarilfosfinai ant polimerų matricos. Tinkamiausias fosfinas yra trifenilfosfinas. Oksidavimo reagentų pavyzdžiais yra dietilazodikarboksilatas, diizopropilazodikarboksilatas arba anglies tetrabromidas. Tinkamiausias oksidavimo reagentas yra dietilazodikarboksilatas. Inertinių tirpiklių pavyzdžiais yra eteriai (tetrahidrofuranas, 1,4-dioksanas, dietilo eteris), acetonitrilas arba N,N-dimetilformamidas. Tinkamiausias tirpiklis yra N,N-dimetilformamidas.

Reakcijų temperatūrų pavyzdžiais yra temperatūros tarp 0°C ir 154°C , geriausia tarp 20°C ir 65°C .

IV formulės junginiai (ypatingai tie, kuriuose DD yra $-\text{OSO}_2\text{Ph}$, $-\text{OSO}_2\text{PhCH}_3$, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) gali būti pagaminami, veikiant VI formulės junginį ClSO_2Ph , $\text{ClSO}_2\text{PhCH}_3$, ClSO_2CH_3 , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, esant bazės, inertiniame tirpiklyje.

VI formulės junginiai gali būti pagaminami, redukuojant VII formulės junginį tinkamu redukcijos agentu inertiniame tirpiklyje.

VII formulės junginiai yra arba gaunami iš prekybininkų, arba juos galima pasigaminti žinomais būdais.

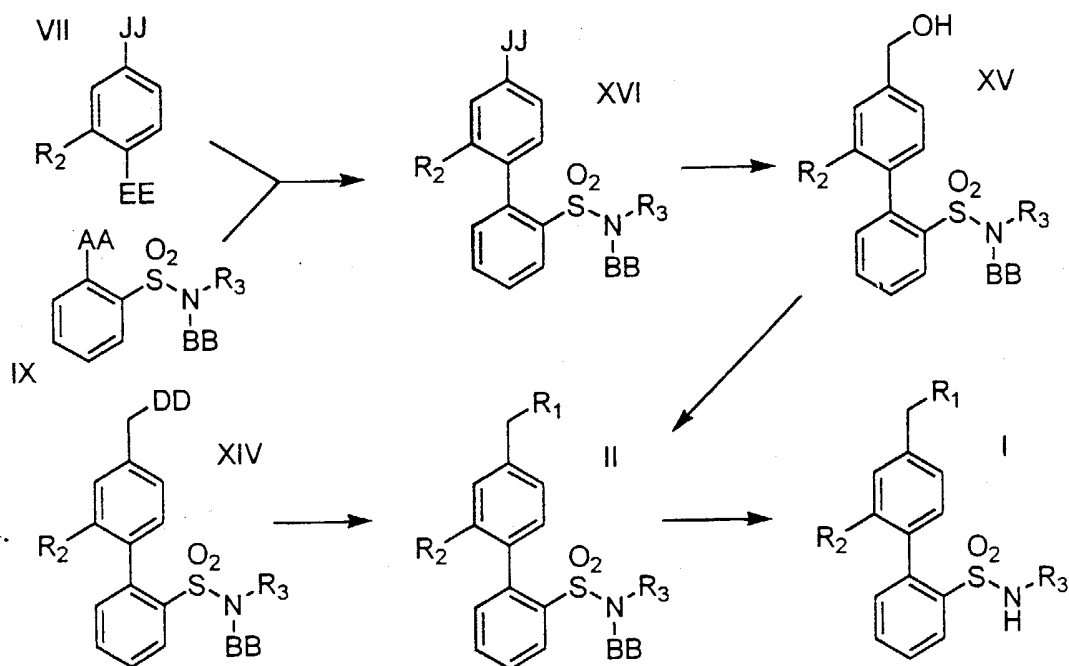
VIII formulės junginiai gali būti pagaminami per IX formulės junginio, kuriame AA yra vandenilis arba halogenas (chloras, bromas, jodas) tarpinį ličio junginį, kuris po to veikiamas atitinkamu borato dariniu.

IX formulės junginiai gali būti pagaminami blokuojant XI formulės junginio azotą. Azotą blokuojančių grupių pavyzdžiai ir azoto blokavimo metodai yra panašūs į amins blokavimą taikomus būdus, tokius kaip aprašyti T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991.

XI formulės junginiai gali būti pagaminami, veikiant XII formulės junginį junginiu R_3NH_2 .

XII formulės junginiai yra arba gaunami iš prekybininkų, arba juos galima pasigaminti žinomais būdais.

II SCHEMA



I formulės junginiai gali būti pagaminami, deblokuojant II formulės junginius, kaip aprašyta I schemeje.

II formulės junginiai gali būti pagaminami iš XIV formulės junginių, pakeičiant atskylančią grupę (DD) R₁-H junginio konjuguota baze, kurioje R₁ yra toks, kaip aprašyta anksčiau, naudojant bazę inertiniame tirpiklyje. Bazių pavyzdžiais yra natrio karbonatas, kalio karbonatas, cezio karbonatas, natrio hidridas, kalio hidridas arba alkilichiai. Tinkamiausia bazė yra natrio hidridas. Inertinių tirpiklių pavyzdžiais yra eteriai (tetrahidrofuranas, 1,4-dioksanas, dietilo eteris) arba N,N-dimetilformamidas. Tinkamiausias tirpiklis yra N,N-dimetilformamidas. Reakcijų temperatūrų pavyzdžiais yra temperatūros tarp 0 °C ir 154 °C, geriausia tarp 25 °C ir 110 °C.

II formulės junginiai taip pat gali būti pagaminami pagal Mitsunobu reakciją tarp XV formulės junginio ir konjuguotos rūgšties R₁-H, naudojant fosfiną kaip oksidavimo agentą inertiniame tirpiklyje. Fosfinų pavyzdžiais yra trialkilfosfinai, triarilfosfinai ir triarilfosfinai ant polimerų matricos. Tinkamiausias fosfinas yra trifenilfosfinas. Oksidavimo reagentų pavyzdžiais yra dietilazodikarboksilatas, diizopropilazodikarboksilatas arba anglies tetrabromidas. Tinkamiausias oksidavimo reagentas yra

dietilazodikarboksilatas. Inertinių tirpiklių pavyzdžiais yra eteriai (tetrahydrofuranas, 1,4-dioksanas, dietilo eteris), acetonitrilas arba N,N-dimetilformamidas. Tinkamiausias tirpiklis yra N,N-dimetilformamidas. Reakcijų temperatūrų pavyzdžiais yra temperatūros tarp 0 °C ir 154 °C, geriausia tarp 20 °C ir 65 °C.

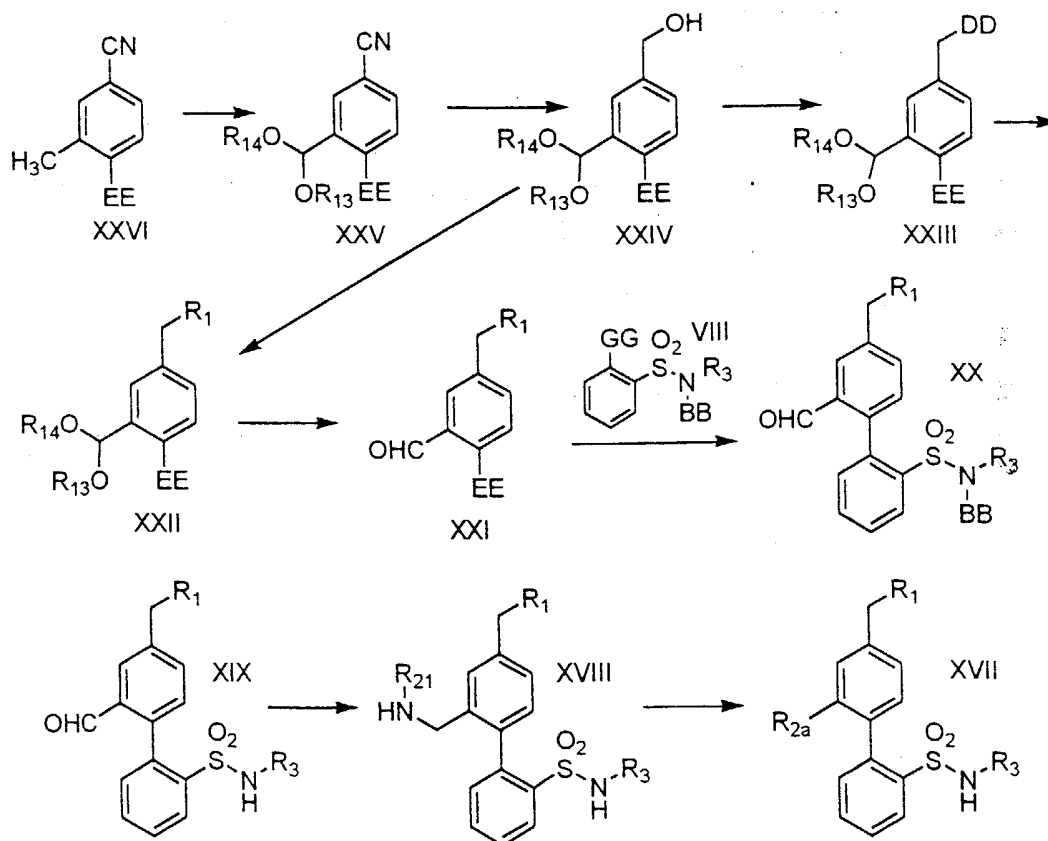
XIV formulės junginiai gali būti pagaminti iš XV formulės junginių, naudojant gerai žinomus metodus. Pavyzdžiui, XIV formulės junginiai (DD = Br) gali būti pagaminti, veikiant XV junginį anglies tetrabromidu ir trifenilfosfinu tinkamame tirpiklyje, kaip antai toluene arba tetrahydrofurane.

XV formulės junginiai gali būti pagaminti, redukuojant XVI formulės junginį tinkamu redukcijos agentu inertiniame tirpiklyje. Šios operacijos metu pageidautina, kad R₂ nebūtų amidas, esteris, karboksirūgštis arba aldehidas.

XVI formulės junginiai gali būti pagaminami VII formulės junginio paladžio katalizuojamoje kopuliacijos reakcijoje su IX formulės junginiu, esant tinkamos bazės, inertiniame tirpiklyje, kaip aprašyta I schemeje.

VII formulės junginius galima pasigaminti žinomais būdais.

III SCHEMA



XVII formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra R_{2a} , kur R_{2a} yra $-\text{CH}_2\text{N}(R_{21})(\text{C}=\text{O})\text{N}(R_{19})R_{20}$, $-\text{CH}_2\text{N}(R_{21})(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{18}$ arba $-\text{CH}_2\text{N}(R_{21})(\text{C}=\text{O})R_{22}$), gali būti pagaminami iš XVIII formulės junginių (taip pat I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-\text{CH}_2\text{NHR}_{21}$) veikiant XVIII formulės junginį aktyviuoju esteriu (t.y. gautu iš karboksirūgšties, tokios kaip $R_{22}\text{COOH}$, esant tinkamo kopuliavimo agento, tokio kaip dicikloheksilkarbodiimid (DCC)), arba chloranhidridu (t.y. $R_{22}(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$), arba izocianatu (t.y. $R_{19}\text{N}=\text{C}=\text{O}$), arba chlorformiatu (t.y. $R_{18}\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{Cl}$), esant tinkamos bazės, tokios kaip trietilaminas, ir katalizatoriaus, tokio kaip 4-dimetilaminopiridinas, inertiniame tirpiklyje. Ši stadija, pavyzdžiui, gali būti vykdoma kombinuotu būdu ir sukuriama tokių junginių biblioteka.

XVIII formulės junginiai gali būti pagaminami redukciskai amininant XIX formulės junginius (I formulės junginius, kuriuose R_2 yra $-\text{CHO}$), naudojant pirminį aminą, tokį kaip $R_{21}\text{NH}_2$, esant tinkamo redukcijos agento, tokio kaip natrio triacetoksiborhidridas, inertiniame tirpiklyje.

XIX formulės junginiai gali būti pagaminami deblokuojant XX formulės junginius, kuriuose BB yra tinkama azotą blokuojanti grupė, kaip aprašyta I schemeje.

XX formulės junginiai gali būti pagaminami paladžio katalizuojamoje XXI junginio kopuliacijos reakcijoje su VIII formulės junginiu, esant tinkamos bazės ir inertinio tirpiklio, kaip aprašyta I schemeje.

XXI formulės junginiai gali būti pagaminami per dvi stadijas iš XXIII formulės junginių, pirmiausia pakeičiant atskylančią grupę (DD) $R_1\text{-H}$ junginio konjuguota baze, kurioje R_1 yra toks, kaip apibūdinta anksčiau, naudojant tinkamą bazę inertiniame tirpiklyje, kaip aprašyta I schemeje, gaunant XXII formulės junginį. Po to acetalio deblokavimas XXII formulės junginyje, panaudojant žinomus metodus, duoda XXI formulės junginį.

XXII formulės junginiai taip pat gali būti pagaminami pagal Mitsunobu reakciją tarp XXIV formulės junginio ir konjuguotos rūgšties $R_1\text{-H}$, naudojant fosfiną kaip oksidavimo agentą inertiniame tirpiklyje. Fosfinų pavyzdžiais yra trialkilfosfinai, triarilfosfinai ir triarilfosfinai ant polimerų matricos. Oksidavimo reagentų pavyzdžiais yra dietilazodikarboksilatas, diizopropilazodikarboksilatas arba anglies tetrabromidas. Inertinių tirpiklių pavyzdžiais yra

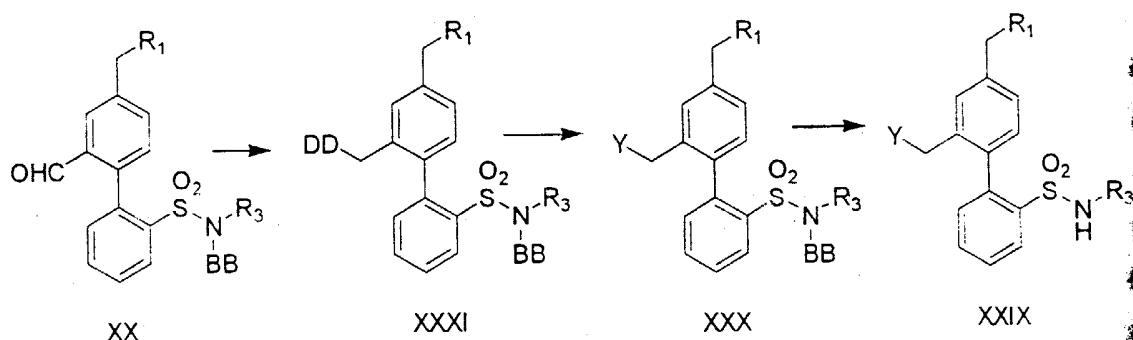
eteriai (tetrahidrofuranas, 1,4-dioksanas, dietilo eteris), acetonitrilas arba N,N-dimetilformamidas.

XXIII formulės junginiai gali būti pagaminti iš XXIV formulės junginių, naudojant gerai žinomus būdus. Pavyzdžiui, XXIII formulės junginiai ($DD = Br$) gali būti pagaminami veikiant XXIV junginį anglies tetrabromidu ir trifenilfosfinu tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip toluenas arba tetrahidrofuranas.

XXIV formulės junginiai gali būti pagaminami per dvi stadijas iš XXV junginio, dalinai redukuojant nitrilo grupę iki aldehido, naudojant tinkamą redukcijos agentą, tokį kaip diizobutilaliuminio hidridą, o po to redukuojant aldehidą į hidroksimetilą, naudojant agentą, tokį kaip natrio borhidridas.

XXV ir XXVI junginių gavimo būdai yra žinomi {H.-Y. Zhang, et al., *Tetrahedron*, 50, 11339-11362 (1994)}.

IV SCHEMA



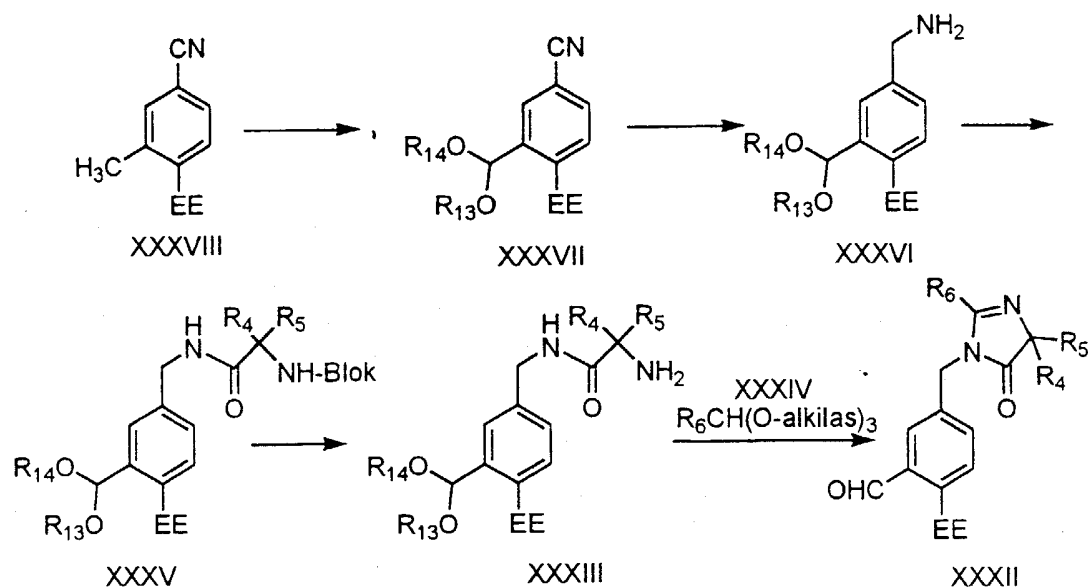
XXIX formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-CH_2Y$) gali būti pagaminti deblokuojant XXX formulės junginį, kaip aprašyta I schemeje.

XXX formulės junginiai gali būti pagaminti iš XXXI formulės junginio, pakeičiant atskylančią grupę (DD) Y-H junginio konjuguota baze, kur Y yra toks, kaip apibūdinta anksčiau, naudojant bazę inertiniame tirpiklyje. Bazių pavyzdžiais yra natrio karbonatas, kalio karbonatas, cezio karbonatas, natrio hidridas, kalio hidridas ir alkilličiai. Tinkamiausia bazė yra natrio hidridas.

XXXI formulės junginiai gali būti pagaminti iš XX formulės junginių, naudojant gerai žinomus būdus. Pavyzdžiui, XXXI formulės junginiai ($DD = Br$) gali būti pagaminti iš XX junginio per dvi stadijas: pirmiausia aldehidas redukuojamas į hidroksimetilo grupę, naudojant tinkamą redukcijos agentą, tokį kaip natrio borhidridas, ir po to paverčiant hidroksimetilo grupę į

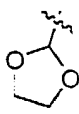
brommetilo funkcinę grupę, naudojant anglies tetrabromidą ir trifenilfosfiną tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip toluenas arba tetrahidrofuranas.

V SCHEMA



XXXII formulės junginiai (kurie gali būti naudojami, pavyzdžiui, ankstesnėse schemose parodytuose būduose) gali būti pagaminti ciklizuojant XXXIII formulės junginius, esant ortoesterio XXXIV, naudojant katalitinį kiekį silpnos rūgšties, tokios kaip acto rūgštis. Reakcijos temperatūrų pavyzdžiais gali būti temperatūros tarp maždaug 25 °C ir 154 °C, geriau tarp maždaug 60 °C ir 110 °C.

XXXIII formulės junginiai (pvz. tokie, kuriuose R₁₃ ir R₁₄, kartu su

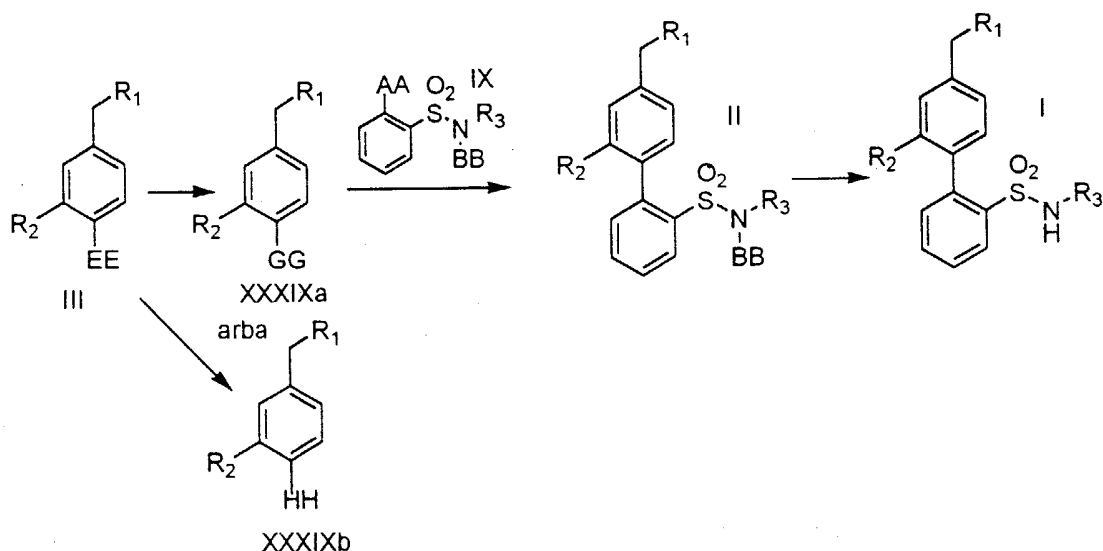
atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro penkianarį žiedą ) gali būti pagaminti iš XXXVI formulės junginių per dvi stadijas: (1) XXXVI junginio acilinimą N-blokuota aminorūgštimi, esant tinkamo kopuliavimo agento, tokio kaip dicikloheksilkarbodiimididas (DCC) arba (benzotriazol-1-iloksi)triopolidin-fosfonio heksafosfato (PyBOP), tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip N,N-dimetilformamidas, ir (2) blokuojančios grupės atskėlimą. Tinkamos sąlygos, tinkamos azotą blokuojančios grupės ir atitinkamos deblokavimo sąlygos gali būti rastos T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pp. 309-405.

XXXVI formulės junginiai gali būti pagaminti redukuojant XXXVII formulės junginį atitinkamu redukcijos agentu, tokiu kaip diboranas arba ličio aliuminio hidridas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas.

XXXVII formulės junginiai gali būti pagaminti iš XXXVIII formulės junginių, kaip aprašyta III schemeje.

XXXVIII formulės junginiai gali būti pagaminti žinomais būdais.

VI SCHEMA



I formulės junginiai gali būti pagaminti deblokuojant II formulės junginį, kaip aprašyta I schemeje.

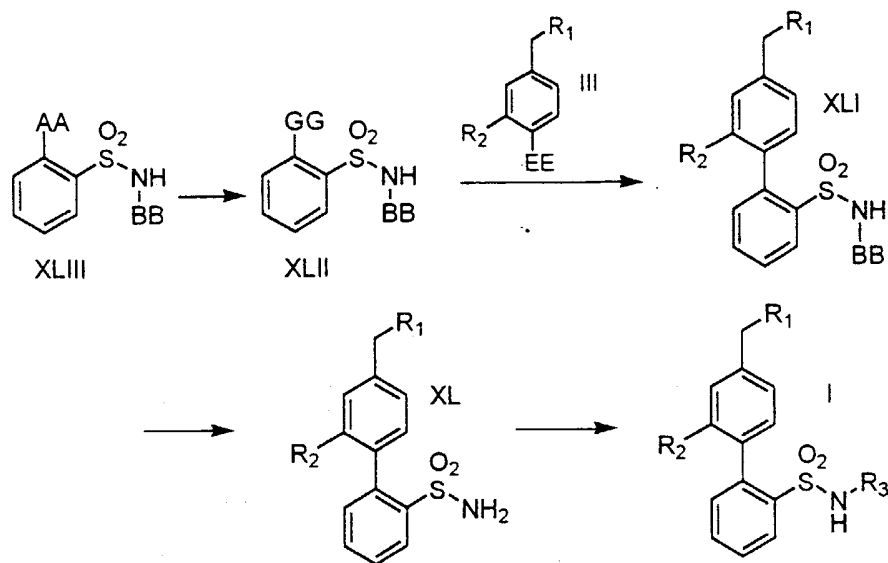
II formulės junginiai gali būti pagaminti, panaudojant paladžio katalizuojamą IX formulės junginio (kaip aprašyta I schemeje), kuriame AA yra $-OSO_2CF_3$ arba halogenas (chloras, bromas arba jodas; geriau bromas arba jodas), kopuliavimą su XXXIXa formulės junginiu, kuriame GG yra boro rūgštis arba esteris, esant bazės, inertiniame tirpiklyje, kaip aprašyta I schemeje.

II formulės junginiai taip pat gali būti pagaminti, panaudojant paladžio arba nikelio katalizuojamą IX formulės junginio (kaip aprašyta I schemeje), kuriame AA yra halogenas (chloras, bromas arba jodas; geriau bromas arba jodas), kopuliavimą su XXXIXb formulės junginiu, kuriame HH yra tinkamą metalo atomą turintis atitinkamas ligandas. Metalų atomų pavyzdžiais yra alavas, cinkas, magnis ir litis. Katalizatorių pavyzdžiais yra tetrakis(trifenilfosfin)paladis(0) ir dichlorbis(trifenilfosfin)nikelis(II).

XXXIXa ir XXXIXb junginiai gali būti pagaminti per ličio įvedimą į III formulės junginį, kuriame EE yra halogenas (chloras, bromas arba jodas; geriau bromas arba jodas), po to veikiant gautą arilnitį atitinkamu borato dariniu arba atitinkamu cinko, alavo arba magnio reagentu.

III formulės junginiai gali būti pagaminti I schemeje parodytais būdais.

VII SCHEMA



I formulės junginiai gali būti pagaminti panaudojant XL formulės junginio terminę reakciją su heterocikliniu R_3 -X formulės junginiu, kuriame X yra halogenas (fluoras, chloras, bromas arba jodas), esant bazės, inertiniame tirpiklyje. Bazių pavyzdžiais yra natrio hidridas, kalio karbonatas, kalio hidridas ir kalio bis(trimetilsilil)amidas, geriausia natrio hidridas. Tirpiklių pavyzdžiais yra N,N-dimetilformamidas ir N,N-dimetilacetamidas. Reakcijos temperatūrų pavyzdžiais yra temperatūros tarp maždaug 80 °C ir 150 °C, geriau tarp maždaug 110 °C ir 130 °C.

I formulės junginiai taip pat gali būti pagaminti panaudojant XL formulės junginio reakciją su heterocikliniu R_3 -X formulės junginiu, kuriame X yra halogenas (chloras, bromas arba jodas), esant paladžio katalizatoriaus, fosfino ligando, bazės, inertiniame tirpiklyje. Paladžio katalizatorių pavyzdžiais yra paladžio acetatas ir tris(dibenzilidenaceton)paladis(0); tinkamiausias paladžio katalizatorius yra paladžio acetatas. Tinkamiausias fosfino ligandas yra 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilas. Bazių pavyzdžiais yra natrio hidridas ir

natrio t-butoksidas. Tinkamiausia bazė yra natrio hidridas. Reakcijos temperatūrų pavyzdžiais yra temperatūros tarp maždaug 20 °C ir 110 °C, geriau tarp maždaug 85 °C ir 110 °C.

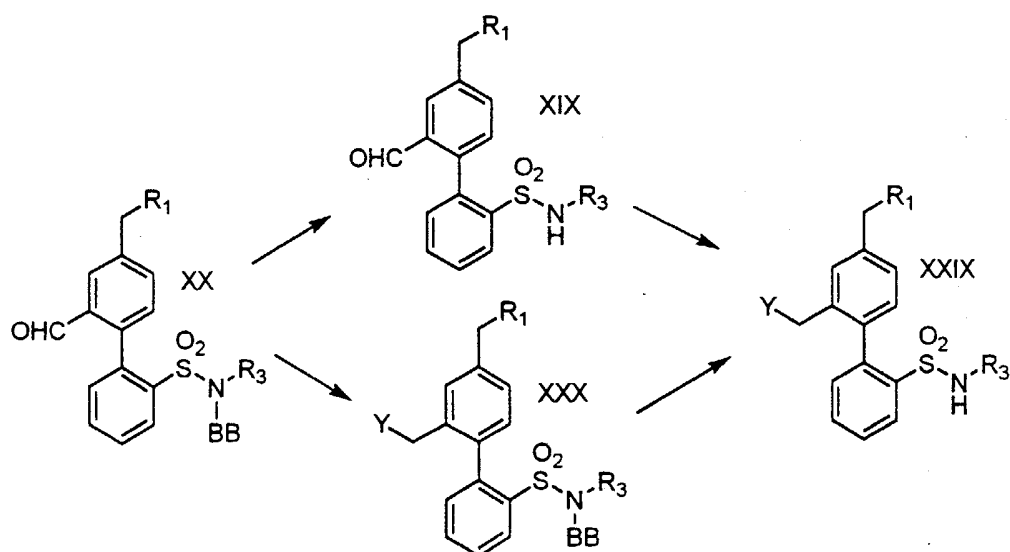
XL formulės junginiai gali būti pagaminti deblokaujant XLI formulės junginį, kuriame BB yra tinkama azotą blokuojanti grupė. Azotą turinčių grupių blokavimo ir deblokavimo sąlygų pavyzdžius galima rasti T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991, pp. 309-405. Tinkamiausia blokuojanti grupė BB VII schemeje yra tret-butilas. Deblokavimo sąlygų pavyzdžiais gali būti rūgščių, tokių kaip trifluoracto rūgštis, panaudojimas.

XLI formulės junginiai gali būti pagaminti, panaudojant paladžio katalizuojamą III formulės junginio (kaip aprašyta I schemeje), kuriame EE yra halogenas (chloras, bromas arba jodas; geriau bromas arba jodas), kopuliavimą su XLII formulės junginiu, kuriame GG yra boro rūgštis arba esteris, esant bazės, inertiniame tirpiklyje, kaip aprašyta I schemeje.

XLII formulės junginiai gali būti pagaminti per ličio įvedimą į XLIII formulės junginį inertiniame tirpiklyje, po to veikiant gautą arilnitį atitinkamu borato dariniu. Reagentų ličio įvedimo reakcijai įgyvendinti pavyzdžiais yra n-butillitis ir t-butillitis. Tirpiklių pavyzdžiais yra eteriai, tokie kaip tetrahidrofuranas, vienas arba kartu su angliavandenilinių tirpikliais, kaip antai heksanu. Tinkamiausias tirpiklis yra tetrahidrofurano ir heksano mišinys.

XLIII formulės junginiai yra arba gaunami iš prekybininkų, arba juos galima susintetinti žinomais būdais.

VIII SCHEMA



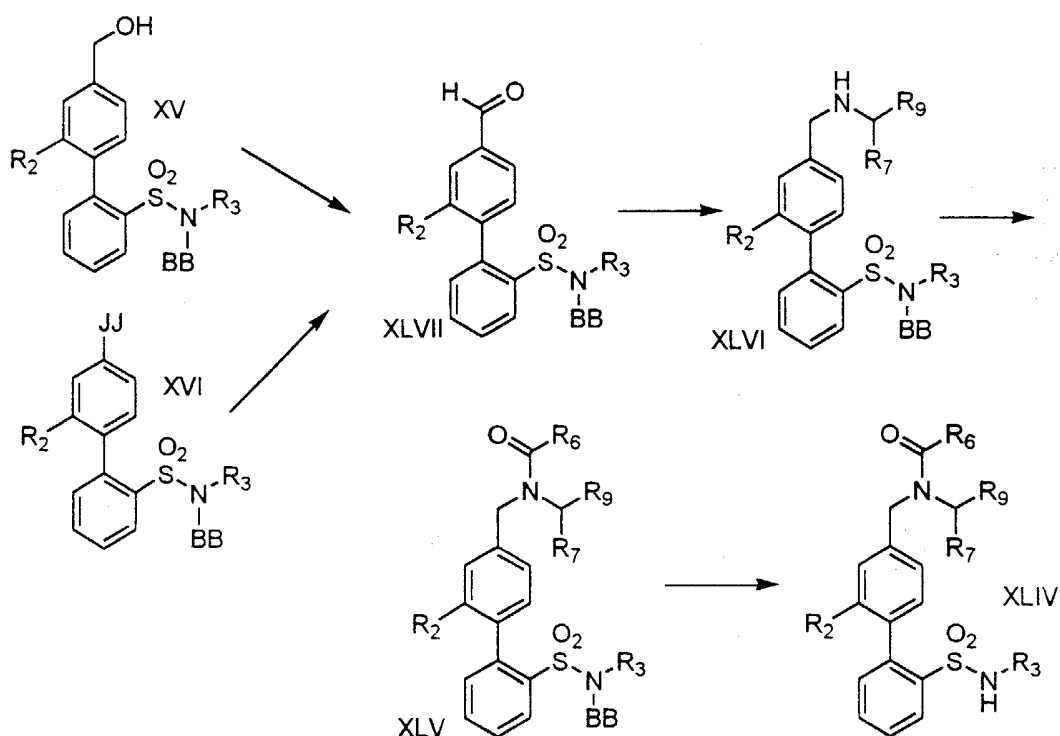
XXIX formulės junginiai (jie yra tam tikri I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-\text{CH}_2\text{Y}$, kaip aprašyta IV schemeje) gali būti pagaminti iš XIX formulės junginio (jis yra I formulės junginys, kuriame R_2 yra $-\text{CHO}$, kaip aprašyta III schemeje) per dviejų stadijų procesą: 1) XIX junginio redukcinių amininimą, esant pirminio amino R_{30}NH_2 , kur R_{30} yra karboksialkilas, alkoksikarbonilalkilas, hidroksialkilas arba aminoalkilas, naudojant tinkamą redukcijos agentą, tokį kaip natrio triacetoksiborhidridas, gaunant tarpinį aminą; 2) po to einantį ciklinimą, naudojant tinkamą ciklinimo agentą, gaunant XXIX formulės junginį. Kai R_{30} yra karboksialkilas, tinkamais ciklinimo agentais yra karbodiimidai, tokie kaip diizopropilkarbodiimidai. Kai R_{30} yra hidroksialkilas arba aminoalkilas, tinkamais ciklinimo agentais yra fosgenas ir 1,1'-karbonildiimidazolas. Kai R_{30} yra alkoksikarbonilalkilas, tinkamais ciklinimo agentais yra tretinių aminų bazės, tokios kaip trietilaminas ir N,N-diizopropiletilaminas.

XIX formulės junginiai gali būti pagaminti deblokuojant XX formulės junginį, kaip aprašyta III schemeje.

XXIX formulės junginiai taip pat gali būti pagaminti deblokuojant XXX formulės junginį, kaip aprašyta I schemeje.

XXX formulės junginiai taip pat gali būti pagaminti iš XX formulės junginio, naudojant dviejų stadijų procesą, aprašytą aukščiau XXIX formulės junginiams gauti iš XIX formulės junginio.

IX SCHEMA



XLIV formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R_1 yra apibūdinant I formulę nurodytas D) gali būti pagaminti deblokuojant XLV formulės junginį, kaip aprašyta I schemoje.

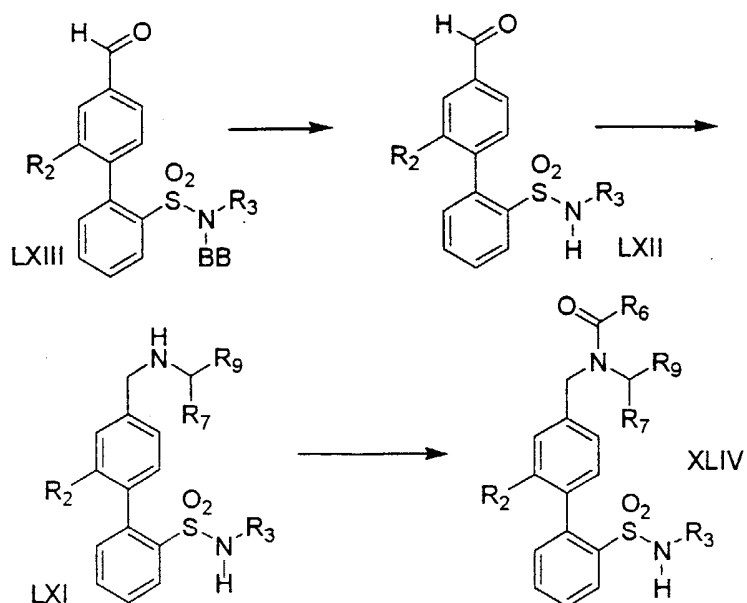
XLV formulės junginiai gali būti pagaminti acilinant XLVI formulės junginį arba karboksirūgštimi, tokia kaip $R_6\text{COOH}$, esant tinkamo kopuliavimo agento, tokio kaip dicikloheksilkarbodiimidaz, arba atitinkamu rūgšties chloranhidridu arba anhidridu, esant tinkamos bazės, tokios kaip trietilaminas.

XLVI formulės junginiai gali būti pagaminami redukuojant XLVII formulės junginį, esant pirminio amino, tokio kaip $\text{H}_2\text{NCHR}_7\text{R}_9$, tinkamu redukcijos agentu, tokiu kaip natrio triacetoksiborhidridas.

XLVII formulės junginiai gali būti pagaminami redukuojant XVI formulės junginį, kaip aprašyta II schemoje, kur JJ yra $-\text{CN}$ arba $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$, kur R_{20} yra vandenilis arba $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkilas, naudojant šioje srityje žinomus būdus.

XLVII formulės junginiai taip pat gali būti pagaminti oksidinant XV formulės junginį, kaip nurodyta II schemoje, naudojant šioje srityje žinomus būdus.

X SCHEMA

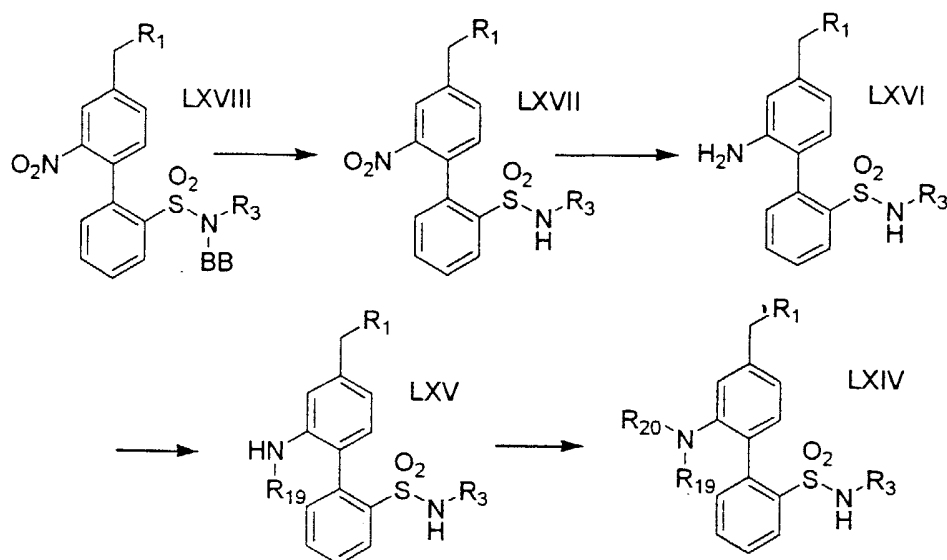


XLIV formulēs junginiai (jie yra I formulēs junginiai, kuriuose R₁ yra I formulėje apibūdintas D) gali būti pagaminti acilinant LXI formulēs junginį arba karboksirūgštimi, tokia kaip R₆COOH, esant tinkamo kopuliavimo agento, tokio kaip dicikloheksilkarbodiimidas, arba atitinkamu rūgšties chloranhidridu arba anhidridu, esant tinkamos bazės, tokios kaip trietilaminas.

LXI formulēs junginiai gali būti pagaminti redukuojant LXII formulēs junginį, esant pirminio amino, tokio kaip H₂NCHR₇R₉, tinkamu redukcijos agentu, tokiu kaip natrio triacetoksiborhidridas.

LXII formulēs junginiai gali būti pagaminti deblokuojant LXIII formulēs junginį (jis yra XVI formulēs junginys, kuriame JJ yra CHO), kaip aprašyta I schemoje.

XI SCHEMA



LXIV formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-\text{N(R}_{19}\text{)R}_{20}$) gali būti pagaminti redukuojant LXV formulės junginį, esant alifatinio, aromatinio arba heteroaromatinio aldehido, tinkamu redukcijos agentu, tokiu kaip natrio triacetoksiborhidridas.

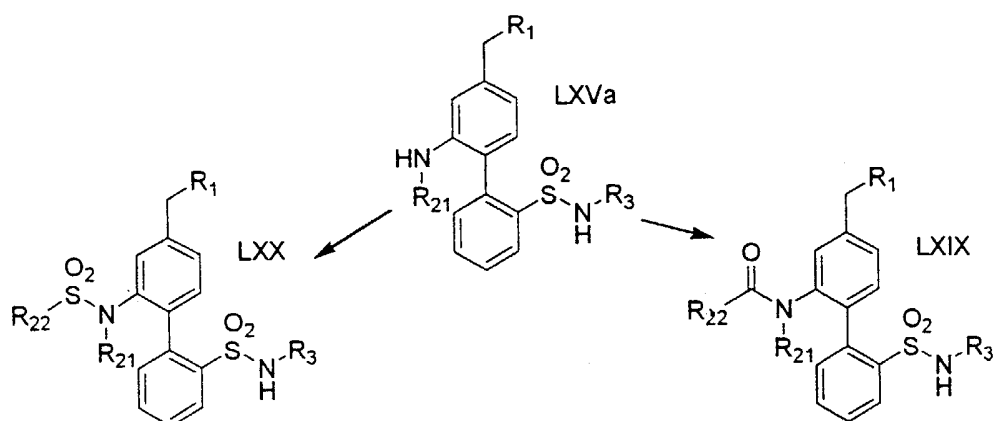
LXV formulės (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-\text{NHR}_{19}$) gali būti panašiai pagaminti redukuojant LXVI formulės junginį, esant alifatinio, aromatinio arba heteroaromatinio aldehido, tinkamu redukcijos agentu, tokiu kaip natrio triacetoksiborhidridas.

LXVI formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-\text{NH}_2$) gali būti pagaminti redukuojant LXVII formulės junginį tinkamu redukcijos agentu, tokiu kaip alavo(II) chlorido hihdratas, tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip etilacetatas.

LXVII formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-\text{NO}_2$) gali būti pagaminti deblokuojant LXVIII formulės junginį, kaip aprašyta I schemeje.

LXVIII formulės junginiai (jie yra II formulės junginiai, kuriuose R_2 yra $-\text{NO}_2$) gali būti pagaminti I ir II schemeje aprašytas būdais II formulės junginiams pagaminti.

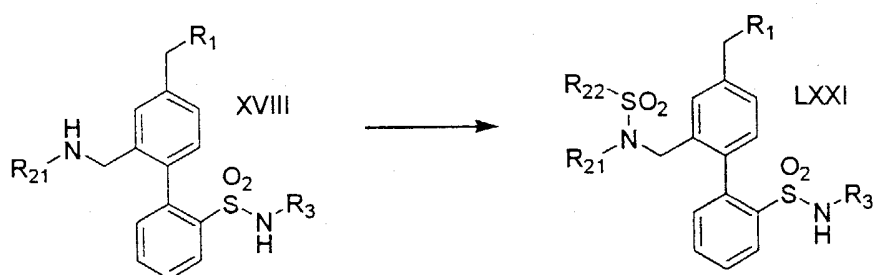
XII SCHEMA



LXIX formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R₂ yra -N(R₂₁)(C=O)R₂₂) gali būti pagaminti, acilinant LXVa formulės junginį (pagamintą kaip aprašyta XI schemeje LXV formulės junginiui gauti) arba karboksirūgštimi, tokia kaip R₂₂COOH, esant tinkamo kopuliavimo agento, tokio kaip dicikloheksilkarbodiimidai, arba atitinkamu rūgšties chloranhidridu arba anhidridu, esant tinkamos bazės, tokios kaip trietilaminas.

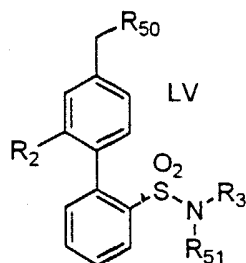
LXX formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R₂ yra -N(R₂₁)SO₂R₂₂) gali būti pagaminti sulfoninant LXVa formulės junginį arba sulfonilchloridu, tokiu kaip R₂₂SO₂Cl, arba atitinkamu sulfonrūgšties anhidridu, esant tinkamos bazės, tokios kaip trietilaminas.

XIII SCHEMA

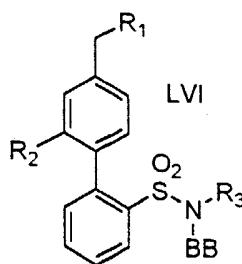


LXXI formulės junginiai (jie yra I formulės junginiai, kuriuose R₂ yra -CH₂N(R₂₁)SO₂R₂₂) gali būti pagaminti, sulfoninant XVIII formulės junginį (pagamintą kaip aprašyta III schemeje) arba sulfonilchloridu, tokiu kaip R₂₂SO₂Cl, arba atitinkamu sulfonrūgšties anhidridu, esant tinkamos bazės, tokios kaip trietilaminas.

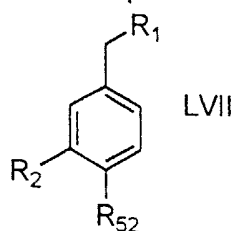
Šiame išradime taip pat pateikiami toliau duoti nauji junginiai, kurie gali būti naudojami kaip tarpiniai junginiai I formulės junginiams ir jų druskoms gauti:



kuriuose R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, R_{50} yra hidroksilas, chloras, bromas, jodas, $-\text{OSO}_2$ -alkilas arba $-\text{OSO}_2$ -arilas, o R_{51} yra vandenilis, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -arilas arba kita tinkama azotą blokuojanti grupė;



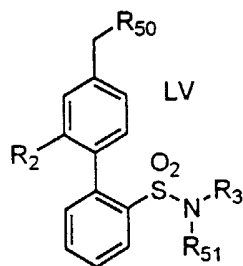
kuriuose R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, o BB yra $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -arilas arba kita tinkama azotą blokuojanti grupė; ir



kuriuose R_1 ir R_2 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, R_{52} yra chloras, bromas, jodas arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

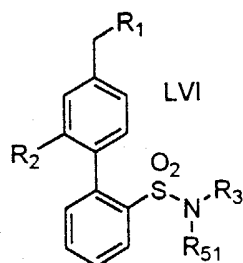
Šiame išradime taip pat pateikiamas naujas toliau aprašytas I formulės junginio arba jo druskos gavimo būdas, kuris apima tokias stadijas:

a) atskyrančios grupės R_{50} pakeitimą per R_1 -H junginio anijoną junginyje, kurio formulė:



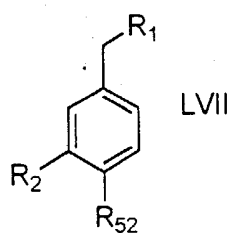
kur R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, R_{50} yra hidroksilas, chloras, bromas, jodas, $-\text{OSO}_2$ -alkilas arba $-\text{OSO}_2$ -arilas, o R_{51} yra vandenilis arba tinkama azotą blokuojanti grupė, naudojant Mitsunobu reakciją arba S_n1 arba S_n2 pakeitimo reakciją, ir atskeliant minėtą azotą blokuojančią grupę reikiamomis sąlygomis;

b) azotą blokuojančios grupės atskelimą iš junginio, kurio formulė

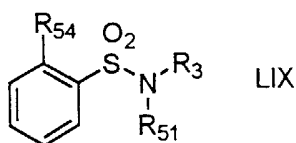


kur R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, o R_{51} yra tinkama azotą blokuojanti grupė;

c) junginio, kurio formulė

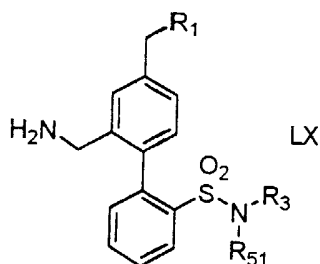


metaloorganinį kopuliavimą su junginiu, kurio formulė



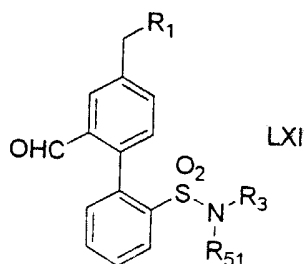
kur R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, o R_{51} yra tinkama azotą blokuojanti grupė; kai R_{52} yra chloras, bromas, jodas arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, tai R_{54} yra boro rūgštis, boro rūgštis esterio arba stanano darinys; kai R_{52} yra boro rūgštis, boro rūgštis esterio arba stanano darinys, tai R_{54} yra chloras, bromas, jodas arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$;

d) junginio, kurio formulė

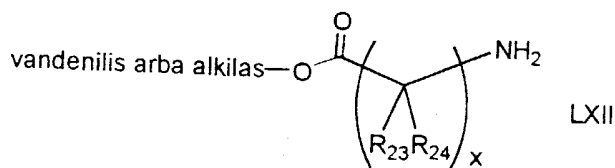


kur R_1 ir R_2 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, o R_{51} yra vandenilis arba tinkama azotą blokuojanti grupė, acilinimą acilinimo agentu, kurio formulė $R_{55}-(C=O)R_{22}$, $R_{19}N=C=O$, $R_{55}-CO_2R_{18}$, $R_{55}SO_2R_{22}$, kur R_{18} , R_{19} ir R_{22} yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, o R_{55} yra rūgštį aktyvuojanti grupė, arba padaroma naudojant rūgštį aktyvuojantį agentą, ir atskeliant azotą blokuojančią grupę tinkamomis sąlygomis; arba

e) junginio, kurio formulė



kur R_1 ir R_2 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, o R_{51} yra vandenilis arba tinkama azotą blokuojanti grupė, redukcinį amininimą aminu, kurio formulė



kur R_{23} , R_{24} yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, ir atskeliant azotą blokuojančią grupę tinkamomis sąlygomis.

Panaudojimo galimybės

I formulės junginiai ir jų druskos yra ir endotelino (ypatingai ET-1), ir angiotenzino II (ypatingai AT potipio) receptorių antagonistai ("dvigubi angiotenzino endotelino receptorių antagonistai") ir yra tinkami naudoti gydant

būkles, susijusias su padidintais ET kiekiais ir/arba su padidintais angiotenzino II kiekiais ir visokiais nuo endotelino arba angiotenzino II priklausomais sutrikimais. Taigi jie yra tinkami kaip antihipertenziniai agentai. Vartojant kompoziciją, kurioje yra vienas (arba keli) šio išradimo junginiai, yra sumažinamas hipertoninių žinduolių (pvz. žmogaus) kraujospūdis. Jie taip pat yra tinkami vartų venos hipertenzijos, antrinės hipertenzijos, atsiradusios gydant eritropoetinu, ir žemo renino hipertenzijos atvejais.

Šio išradimo junginiai taip pat yra naudingi gydant sutrikimus, susijusius su inkstų, glomerulių ir mezangijų ląstelių funkcija, įskaitant ūmų (tokių kaip išeminis, nefrotoksinis arba glomerulonefritinis) ir chronišką (tokių kaip diabetinis, hipertenzinis arba imunomedijuojamas) inkstų nepakankamumą, glomerulių pažeidimą, inkstų pakenkimą dėl senyvo amžiaus arba dėl dializės, nefrosklerozę (įskaitant nefrotoksiškumą, susijusį su vizualizavimo ir kontrastiniais agentais bei su ciklosporinu), inkstų išemiją, pirminį vezikoureterinį refliksą, glomeruliosklerozę ir pan. Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami gydant sutrikimus, susijusius su parakrinine ir endokrinine funkcija.

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami gydant endotoksemiją arba endotoksinį šoką, o taip pat ir hemoraginį šoką.

Šio išradimo junginiai taip pat yra naudingi hipoksijos ir išeminės ligos atveju kaip priešišeminiai agentai, gydant, pavyzdžiui, širdies, inkstų ir galvos smegenų išemiją, ir reperfuzijos atveju (tokios kaip referfuzija, atsirandanti po širdies ir plaučių šuntavimo chirurgijos), koronarines ir galvos smegenų spazmas ir pan.

Be to, šio išradimo junginiai yra taip pat naudingi kaip agentai prieš aritmiją, stenokardiją, širdies virpėjimą, astmą, aterosklerozę ir arteriosklerozę; priedai į kardiopleginius tirpalus širdies ir plaučių šuntuose; pagalbinės priemonės trombolitinei terapijai ir agentai prieš diarėją. Šio išradimo junginiai taip pat yra naudingi miokardo infarkto terapijoje; periferinės kraujagyslių ligos (pvz. Raynaud'o ligoos ir Takayashu ligos) terapijoje; gydant širdies hipertrofiją (pvz. hipertrofinę kardiomiopatiją); gydant suaugusiųjų ir naujagimių pirminę plaučių hipertenziją (pvz. pleksogeninę, embolinę) ir antrinę plaučių hipertenziją dėl širdies nepakankamumo, radiacijos ir chemoterapinio pažeidimo arba kitokių traumų; gydant centrinės nervų

sistemos kraujagyslių sutrikimus, tokius kaip insultas, migrena ir povoratinė hemoragija; gydant centrinės nervų sistemos su elgsena susijusius sutrikimus; gydant skrandžio-žarnyno ligas, tokias kaip opinis kolitas, Krono liga, skrandžio gleivinės pažeidimas, opos ir išeminė žarnyno liga; gydant tulžies pūslės arba su tulžies kanalais susijusias ligas, tokias kaip tulžies latakų uždegimas; gydant pankreatitą; reguliuojant ląstelių augimą; gydant gerybinę prostatos hipertrofiją; restenozę po angioplastikos arba po bet kokių procedūrų, įskaitant transplantaciją; kongestinio širdies nepakankamumo terapijoje, įskaitant fibrozės inhibavimą; kairiojo skilvelio išsiplėtimo, remodeliacijos ir disfunkcijos inhibavimui; ir gydant hepatotoksiškumą ir staigią mirtį. Šio išradimo junginiai yra naudingi gydant pjautuvišką eritrocitų ligą, įskaitant šios ligos skausmo krizių atsiradimą ir/arba evoliuciją; gydant ET produkuojančių auglių žalingas pasekmes, tokias kaip dėl hemangiopericitomos atsiradusi hipertenzija; gydant ankstyvą ir užleistą kepenų ligą ir pažeidimą, įskaitant ją lydinčias komplikacijas (pvz. hepatotoksiją, fibrozę ir cirozę); gydant šlapimo trakto ir/arba pūslės spazmines ligas; gydant kepenų-inkstų sindromą; gydant imunologines ligas, įskaitant vaskulitą, tokį kaip vilkligė, sisteminė sklerozė, mišrioji krieglobulinemija, ir gydant su inkstų nenormalia funkcija ir hepatotoksiškumu susijusią fibrozę. Šio išradimo junginiai yra naudingi metabolinių ir neurologinių sutrikimų terapijoje; gydant vėžį; priklausomą nuo insulino ir nuo insulino nepriklausomą cukrinį diabetą; neuropatiją; retinopatiją; motinos respiratorinio sutrikimo sindromą; kaulų iškrypimus; psoriazę; ir chroniškas uždegimines ligas, tokias kaip reumatinis artritas, osteoartritas, sarkoidozė ir egzeminis dermatitas (visi dermatitų tipai).

Šio išradimo junginiai taip pat yra tinkami gydant ir vyrų (erekcijos funkcijos sutrikimas, pavyzdžiui, dėl cukrinio diabeto, stuburo smegenų pažeidimo, visiško prostatos pašalinimo, psichogeninės kilmės ir bet kokios kitos priežasties), ir moterų seksualinės funkcijos sutrikimus, pagerinant kraujo pritekėjimą į lytinius organus, ypač į akytkūnį.

Tokiu būdu, šiame išradime yra pateikiami visokių nuo endotelino arba angiotenzino-II priklausomų sutrikimų gydymo būdai, apimantys bent vieno I formulės junginio efektyvaus kiekio įvedimo stadiją tokio gydymo reikalingam subjektui. Šiuose būduose, kartu su šio išradimo junginiais, gali būti

naudojami kiti terapiniai agentai, tokie kaip aprašyta žemiau. Šio išradimo būduose toks kitas terapinis agentas(-ai) gali būti naudojami prieš šio išradimo junginio įvedimą, kartu su juo arba po jo įvedimo.

Šio išradimo junginio efektyvų kiekį gali nustatyti šios srities specialistas; dozių žmogui pavyzdžiais yra nuo maždaug 0,1 iki maždaug 100 mg/kg, geriau maždaug 0,2-50 mg/kg ir visų geriausia maždaug 0,5-25 mg/kg kūno masės (arba nuo maždaug 1 iki maždaug 2500 mg, geriau nuo maždaug 5 iki maždaug 500 mg) veikliojo junginio per dieną, kuris gali būti įvedamas kaip vienkartinė dozė arba padalinta į atskiras dozes, pavyzdžiui, 1-4 kartus per dieną. Reikia suprasti, kad konkrečios dozės ir dozės įvedimo dažnis konkrečiam subjektui gali kisti ir priklausyti nuo daugybės faktorių, įskaitant konkretaus naudojamo junginio aktyvumą, šio junginio metabolinį stabilumą ir poveikio trukmę, subjekto rūšį, amžių, kūno masę, bendrą sveikatos stovį, lytį ir maisto racioną, vartojimo būdą ir laiką, ekskrecijos dažnumą, vaistų derinį ir konkrečios būklės sunkumą. Tinkamiausias gydomais subjektais yra gyvūnai, geriau žinduoliai, kaip antai žmonės ir naminiai gyvuliai, tokie kaip katės, šunys ir pan. – subjektai su nuo endotelino arba angiotenzino-II priklausančiais sutrikimais.

Šiame išradime taip pat yra pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina bent vieno I formulės junginio kiekis, galintis gydyti nuo endotelino arba angiotenzino-II priklausančius sutrikimus, ir farmaciškai priimtinas tirpiklis arba skiediklis. Šio išradimo kompozicijose gali būti kitų terapinių agentų, kurie aprašyti žemiau, ir jos gali būti paverstos į vaisto formą, pavyzdžiui, naudojant įprastus kietus arba skystus tirpiklius arba skiediklius bei norimam vartojimo būdai tinkančius farmacinius priedus (pavyzdžiui, pagalbines medžiagas, rišiklius, konservantus, stabilizatorius, skonį pagerinančias medžiagas ir t.t.), pagal gerai žinomas farmacinių vaisto formų pagaminimo metodikas arba farmacinėje praktikoje priimtas metodikas.

I formulės junginiai gali būti vartojami bet koku tinkamu būdu, pavyzdžiui, peroraliniu, kaip antai tabletėmis, kapsulėmis, granulėmis arba milteliais; poliežuvinio; požandinio; parenterinio, tokiu kaip poodinės, intraveninės, intraraumeninės arba intrasternalinės injekcijos, arba infuzijos metodu (pvz., kaip sterilūs, injekcijoms skirti vandeniniai arba nevandeniniai tirpalai arba suspensijos); nosiniu būdu, kaip inhaliaciniai purkštukai; vietiniu

būdu, kaip tepalai arba kremai; arba rektaliniu būdu, kaip žvakutės; dozuotomis formomis, kuriose yra netoksiškų, farmaciškai priimtinių tirpiklių ir skiediklių. Šie junginiai gali būti vartojami forma, kuri yra skirta greitam arba pralonguotam vaisto išskyrimui. Greitas arba pralonguotas išskyrimas gali būti pasiekiamas naudojant tinkamą farmacinę kompoziciją, kurioje yra šio išradimo junginio, arba, ypatingai pralonguoto išskyrimo atveju, panaudojant įtaisus, tokius kaip poodiniai implantai arba osmotiniai siurbliai. Šie junginiai taip pat gali būti vartojami liposomų pavidalu. Pavyzdžiui, veiklioji medžiaga gali būti naudojama kompozicijoje, tokioje kaip tabletė, kapsulė, tirpalas arba suspensija, turinti maždaug 5-500 mg I formulės junginio arba junginių mišinio dozuotame vienetė arba vietinio vartojimo formoje žaizdoms gydyti (0,01-5 % pagal masę I formulės junginio, 1-5 kartus per dieną). Jie gali būti sukomponuojami įprastu būdu su fiziologiškai priimtinu tirpikliu arba nešikliu, pagalbine medžiaga, rišikliu, konservantu, stabilizatoriumi, skonį suteikiančia medžiaga ir t.t., arba su vietinio vartojimo nešikliu. I formulės junginiai taip pat gali būti įjungiami į kompozicijas, tokias kaip sterilūs tirpalai arba suspensijos parenteriniam vartojimui. Maždaug 0,1-500 mg I formulės junginio gali būti sumaišoma su fiziologiškai priimtinu tirpikliu, nešikliu, pagalbine medžiaga, rišikliu, konservantu, stabilizatoriumi ir t.t. dozuotos formos vienetė kaip reikalauja priimta farmacinė praktika. Geriau, kai veikliosios medžiagos kiekis tokiose kompozicijose arba preparatuose yra toks, kad būtų gaunama tinkama nurodytame intervale esanti dozė.

Kompozicijų peroraliniam vartojimui pavyzdžiais yra suspensijos, kuriose gali būti, pavyzdžiui, mikrokristalinės celiuliozės tūriui sukurti, alginato rūgšties arba natrio alginato kaip suspenduojančio agento, metilceliuliozės kaip klampumo didintojo, ir saldiklių arba kvapniųjų agentų, tokių kaip žinomi šioje srityje saldikliai ir kvapniosios medžiagos; o greito išskyrimo tabletėse gali būti, pavyzdžiui, mikrokristalinės celiuliozės, dikalcio fosfato, krakmolo, magnio stearato ir/arba laktozės, ir/arba kitų pagalbinių medžiagų, rišiklių, plėtiklių, ardančių medžiagų, skiediklių ir tepalų, tokių kaip šioje srityje žinomos medžiagos. Galimų naudoti formų pavyzdžiais yra nulietos pagal formą tabletės, presuotos tabletės arba liofilizuotos tabletės. Kompozicijų pavyzdžiais yra šio išradimo junginio(-ių) kompozicijos su greitai ištirpstančiais skiedikliais, tokiais kaip manitolis, laktozė, sacharozė ir/arba ciklodekstrinai.]

tokias kompozicijas taip pat gali įeiti didelės molekulinės masės pagalbinės medžiagos, tokios kaip celiuliozės (Avicel) arba polietilenglikoliai (PEG). Į tokias kompozicijas taip pat gali įeiti pagalbinių medžiagų, padedančių prilipti prie gleivinės, tokia kaip hidroksipropilceliuliozė (HPC), hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC), natrio karboksimetilceliuliozė (SCMC), maleino anhidrido kopolimeras (pvz., Gantrez) ir išsiskyrimą kontroliuojantys agentai, tokie kaip poliakrilinis kopolimeras (pvz., Carbopol 934). Gamybai ir vartojimui palengvinti taip pat gali būti pridedama tepalų, slydimą gerinančių agentų, kvapniųjų medžiagų, dažų ir stabilizatorių.

Kompozicijų vartojimui per nosį aerozoliu arba inhaliacija pavyzdžiais yra tirpalai fiziologiniame tirpale, kuriuose gali būti, pavyzdžiui, benzilo alkoholio arba kitų tinkamų konservantų, absorbcijos skatintojų, norint padidinti bioprieinamumą, ir kitų tirpimą pagerinančių arba disperguojančių agentų, tokių kaip šioje srityje žinomi agentai.

Kompozicijų parenteriniam vartojimui pavyzdžiais yra injekcijoms skirti tirpalai arba suspensijos, kuriuose gali būti, pavyzdžiui, tinkamų netoksiškų parenteriniam vartojimui priimtinių skiediklių arba tirpiklių, tokių kaip manitolis, 1,3-butandiolis, vanduo, Ringerio tirpalas, izotoninis natrio chlorido tirpalas arba kiti tinkami disperguojantys arba drėkinantys ir suspenduojantys agentai, įskaitant sintetinius mono- arba digliceridus ir riebalų rūgštis, įskaitant oleino rūgštį.

Kompozicijų rektaliniam vartojimui pavyzdžiais yra žvakutės, kuriuose gali būti, pavyzdžiui, tinkamos neerzinančios pagalbinės medžiagos, tokios kaip kakavos sviestas, sintetiniai gliceridų esteriai arba polietilenglikoliai, kurie kambario temperatūroje yra kieti, bet suskystėja ir/arba ištirpsta rektalinėje ertmėje, išskirdami vaistą.

Kompozicijų vietiniam vartojimui pavyzdžiuose yra vietinio vartojimo nešiklis, toks kaip Plastibase (mineralinė alyva paversta į gelį su polietilenu). Pavyzdžiui, šio išradimo junginiai gali būti vartojami vietiniu būdu, gydant periferinių kraujagyslių ligas, ir, kaipo tokie, pagaminti kremų arba tepalų vaisto formomis.

Šio išradimo junginiai gali būti vartojami vieni arba deriniuose vienas su kitu ir/arba su kitais tinkamais terapiniais agentais, tinkančiais gydyti nuo endotelino arba nuo angiotenzino-II priklausomus sutrikimus. Pavyzdžiui, šio

išradimo junginiai gali būti sukomponuojami į derinius su endoteliną konvertuojančio fermento (ECE) inhibitoriais, tokiais kaip fosforamidonas; tromboksano receptoriaus antagonistais; kalio kanalo atidarikliais; trombino inhibitoriais (pvz. hirudinu ir panašiais); augimo faktoriaus inhibitoriais, tokiais kaip PDGF aktyvumo modulatoriai; trombocitus aktyvuojančio faktoriaus (PAF) antagonistais; renino inhibitoriais; angiotenziną konvertuojančio fermento (ACE) inhibitoriais, tokiais kaip kaptoprilas, zofenoprilas, fosinoprilas, keranaprilas, alakeprilas, enalaprilas, delaprilas, pentoprilas, kinaprilas, ramiprilas, lizinoprilas, ir tokių junginių druskomis; neutralios endopeptidazės (NEP) inhibitoriais; dvigubais NEP-ACE inhibitoriais; HMG CoA reduktazės inhibitoriais, tokiais kaip pravastatinas ir mevakoras; skvaleno sintetazės inhibitoriais; tulžies rūgšties kompleksadariais, tokiais kaip kvestranas; kalcio kanalo blokatoriais; kalio kanalo aktyvatoriais; alfa-adrenerginiiais agentais, beta-adrenerginiiais agentais; priešaritminiais agentais; diuretikais, tokiais kaip chlortiazidas, hidrochlortiazidas, flumtiazidas, hidroflumtiazidas, bendroflumtiazidas, metilchlortiazidas, trichlormetiazidas, politiazidas arba benzotiazidas bei etakrino rūgštis, trikrinafenas, chlortalidonas, furozemidas, musoliminas, bumetanidas, triamterenas, amiloridas ir spironolaktonas, ir tokių junginių druskos; trombolitiniais agentais, tokiais kaip audinių plazminogeno aktyvatorius (tPA), rekombinantinis tPA, streptokinazė, urokinazė, prourokinazė ir anizoilintas plazminogeno streptokinazės aktyvatoriaus kompleksas (APSAC); ir PDE V inhibitoriais, tokiais kaip sildenafilas. Jeigu sukomponuota kaip fiksuota dozė, tokiuose produktuose-deriniuose šio išradimo junginiai gali būti naudojami žemiau nurodytų dozių ribose, o kitas farmaciškai veiklus agentas — jo priimtų dozių ribose. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti sukomponuoti su (arba naudingi vartoti kartu su) priešgrybeliniais ir imunosupresiniais agentais, tokiais kaip amfotericinas B, ciklosporinai ir panašūs, norint neutralizuoti glomerulų susitraukimą ir nefrotoksiškumą, kuris yra antrinis tokių junginių poveikis. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami kartu su hemodialize.

Aukščiau minėti kiti terapiniai agentai, kai jie naudojami kartu su šio išradimo junginiais, gali būti vartojami, pavyzdžiui, tokiais kiekiais, kaip

nurodyta Physicians' Desk Reference (PDR), arba kiekiais, kuriuos nustatys specialistas.

Norint nustatyti junginio ("vaisto"), kaip endotelino ir angiotenzino II receptoriaus antagonistų aktyvumo laipsnį, gali būti naudojami toliau duoti testai. Tolimesniuose pavyzdžiuose aprašyti junginiai buvo išbandyti šiuose testuose ir jie parodė aktyvumą.

ET_{AB} prijungtų ląstelių surišimo testas

CHO-K1 ląstelės, ekspresuojančios arba žmogaus endotelino A, arba endotelino B receptorių, buvo auginamos Ham'o F12 terpėje (Gibco/BRL, Grand Island, NY) su fetaliniu veršiuko serumu (Hyclone), papildytoje 300 µg/ml Geneticin'o (G-418 Gibco BRL Products, Grand Island, NY) ir laikomos 37 °C temperatūroje su 5 % CO₂ drėgname inkubatoriuje. Dvidešimt keturios valandos prieš testą ląstelės paveikiamos 0,25 % tripsinu-EDTA ir išsėjamos į Falcon'o 96 duobučių audinių kultūrų plokšteles, imant $1,8 \times 10^4$ ląstelių/duobutei tankį (testo dieną monosluoksnis turi pasiekti 80-90 % susiliejamą).

Prijungtų ląstelių teste iš kiekvienos duobutės nusiurbiamas augimo terpė ir monosluoksniai plaunami 50 µl PBS (neturinčiu Mg⁺⁺, Ca⁺⁺). Surišimo testas buvo atliekamas bendrame 125 µl tūryje, susidedančiame iš testavimo buferio (50 mM Tris, pH 7,4, įdedant 1 % BSA ir 2 µM fosforamidono) ir 25 µl arba 500 nM ET-1 (nespecifinio surišimo nustatymui), arba konkuruojančio vaisto. Reakcija inicijuojama pridedant 25 µl 0,25 nM [¹²⁵I]-ET-1 (New England Nuclear). Inkubuojama silpnai purtant sukama purtykle 4 °C temperatūroje; pusiausvyra pasiekama po 4 valandų. Reakcija nutraukiama nusiurbiant reakcijos buferį ir po to du kartus perplaunant šaltu PBS (neturinčiu Mg⁺⁺, Ca⁺⁺). Ląstelės atskiriamos pridedant 100 µl 0,5 N NaOH, po to inkubuojama 40 minučių. Tada mėginiai perkeliama iš 96 duobučių formato į mėgintuvėlius skaičiavimui Cobra gama skaičiuokliu (Packard). Duomenys analizuoti kreivės aproksimavimo programa panaudojant Sigma plot.

RASMC surišimo testas

Bandymai buvo atlikti bendrame 125 μ l tūryje 96 duobučių mikrotitro plokštelėse. Inkubavimo mišinyje buvo 50 μ l [125 I]-Sar-Ile-angiotenzino II (0,2 nM), 25 μ l DMS ištirpinto vaisto, arba angiotenzino II (1 μ M) nespecifiniam surišimui nustatyti. Surišimas su žiurkės aortos lygiųjų raumenų ląstelėmis (RASMC) buvo atliekamas RPMI terpėje (Gibco BRL products, Grand Island, NY), turinčioje 0,1 % BSA, 2 valandas kambario temperatūroje nepertraukiamai purtant. Nesurištas radioligandas buvo išplaunamas iš duobučių. RASMC su prijungtu radioligandu buvo lizuojamos su 1 % Triton X ir 0,1 % BSA distiliuotame vandenyje 15 minučių kambario temperatūroje, nepertraukiamai purtant. Kiekvienos duobutės tirpalas perkeliamas į mėgintuvėlius ir jie sudedami į gama skaičiuoklį.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra tie, kurie turi IC_{50} koncentraciją mažesnę už 5 mikromolius ir pagal [125 I]-Sar-Ile-angiotenziną II, ir pagal [125 I]-ET-1 (idealiausia pagal abu ligandus). Dar geresni junginiai yra tie, kurie turi IC_{50} koncentraciją mažesnę už 1 mikromolį ir pagal [125 I]-Sar-Ile-angiotenziną II, ir pagal [125 I]-ET-1 (idealiausia pagal abu ligandus).

Visi šiame aprašyme pacituoti dokumentai yra pridedami pilna apimtimi kaip literatūros šaltiniai.

Toliau duodami pavyzdžiai iliustruoja šio išradimo įgyvendinimo variantus ir nelaikoma, kad jie apriboja išradimo apibrėžties sferą. Pavyzdžių junginiai yra identifikuoti, nurodant stadiją, kurioje jie buvo pagaminti (pavyzdžiui, "1A" reiškia 1 pavyzdžio A stadijos titulinį junginį), arba nurodant tik pavyzdį, jeigu junginys yra pavyzdžio titulinis jungys (pavyzdžiui, "4" reiškia 4 pavyzdžio titulinį junginį). Junginiai, pagaminti naudojimui tarpiniais junginiais, yra identifikuoti, nurodant paruošiamojo pavyzdžio numerį ir stadiją, kurioje jie atsiranda, priekyje pridedant raidę "P". Pavyzdžiui, "P1A" reiškia junginį, gautą 1 paruošiamojo bandymo A stadijoje, o "P1" reiškia titulinį 1 paruošiamojo bandymo junginį.

Sutrumpinimai

Ac = acetilas

(S)-BINAP = (S)-(-)-2,2-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilas

BOC = t-butoksikarbonilas

n-Bu = n-butilas

BSA = jaučio serumo albuminas

CDI = 1,1'-karbonildiimidazolas

d. = dienos

DBU = 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-enas

DIBAL-H = diizobutilaliuminio hidridas

DMF = N,N-dimetilformamidas

DMSO = dimetilsulfoksidas

EDCI = 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]karbodiimido hidrochloridas

EDTA = etilendiamintetraacto rūgštis

ekv. = ekvivalentai

Et = etilas

ET = endotelinas

ET-1 = endotelinas-1

EtOAc = etilacetatas

EtOH = etanolis

val. = valandos

Me = metilas

MEM = metoksietoksimetilas

MeOH = metanolis

min. = minutės

lyd. temp. = lydymosi temperatūra

Ms = metansulfonilas

NBS = N-bromosukcinimidas

PBS = fosfatinis buferis su NaCl

Ph = fenilas

n-Pr = n-propilas

SEM = 2-(trimetilsiloksi)etoksimetilas

Rochelle druska = kalio natrio tartrato tetrahidratas

kamb. temp. = kambario temperatūra

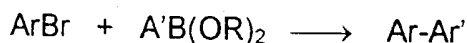
TFA = trifluoracto rūgštis

THF = tetrahidrofuranas

Bendrieji sintezės būdai

Toliau duodami bendrieji sintezės būdai buvo panaudoti paruošiamuosiuose pavyzdžiuose ir pavyzdžiuose.

1 bendrasis būdas: Arilbromidų Suzuki kopuliavimas su arilboro rūgštimis



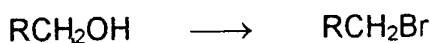
R = H, alkilas

[1,0 ekv. arilboro rūgšties (arba esterio) ir atitinkamą kiekį bromido (1,0 ekv.) 2:1 toluene:etanolyje (kiekvieno reagento koncentracija 0,1 M) 15 min. leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0,05 ekv.) ir 2 M vandeninio natrio karbonato (3 ekv.), ir mišinys kaitinamas 85 °C temperatūroje 3 val. azoto atmosferoje. Mišinys atšaldomas ir pridedama etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas vieną kartą sočiu vandeniniu natrio karbonatu, džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, ir gaunamas produktas – biarilas.

Naudotos arilboro rūgštys: [2-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)](2-metoksietoksi)-metil]amino]-sulfonil]fenil]boro rūgštis (arba atitinkamas SEM-blokuotas junginys; abu jie buvo pagaminti pagal U.S. Patent No. 5,612,359); [2-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)](2-metoksietoksi)metil]amino]-sulfonil]fenil]boro rūgštis (pagaminta pagal U.S. Patent No. 5,612,359 ir U.S. Patent Application Serial No. 09/013,952, [registruota 1998 m. sausio 27 d.); [2-(N-tret-butilsulfamolil)fenil]boro rūgštis (pagaminta pagal Chang, L.L. et al., *J. Med. Chem.*, **38**, 3741-3758 (1995)).

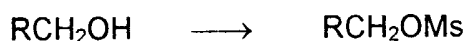
Naudoti arilboro rūgšties esteriai: N-[(2-metiksietoksii)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioksaborolan-2-il)benzen-sulfonamidas (pagamintas pagal WO 97/29747).

2 bendrasis būdas: Pirminių alkoholių pavertimas alkilbromidais



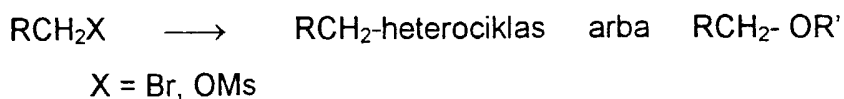
I alkoholio 0,2 M tirpalą DMF 0 °C temperatūroje pridedama anglies tetrabromido (1,5 ekv.), o po to trifenilfosfino (1,5 ekv.). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 4 valandas, praskiedžiamas 10 dalių 2:1 heksanų ir etilacetato mišiniu ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Tirpalas džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas, liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, ir gaunamas produktas – alkilbromidas.

3 bendrasis būdas: Pirminių alkoholių pavertimas alkilmetansulfonatais



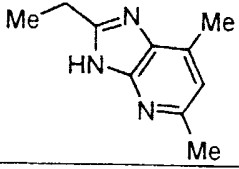
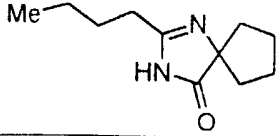
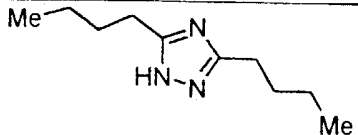
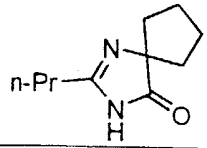
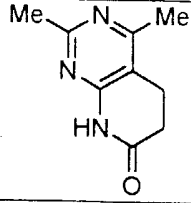
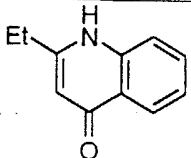
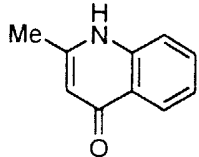
I alkoholio 0,15 M tirpalą dichlormetane 0 °C temperatūroje pridedama N,N-diizopropiletilamino (1,5 ekv.), o po to metansulfonilchlorido (1,1 ekv.). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1-3 val., po to veikiamas 10 % vandeniniu kalio dihidrosulfatu. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas vieną kartą dichlormetanu, sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas negrynas alkilmetansulfonatas.

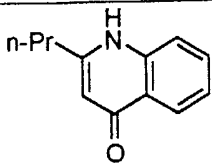
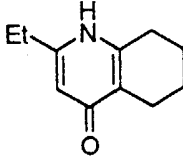
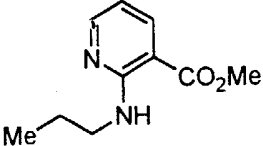
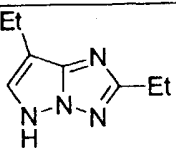
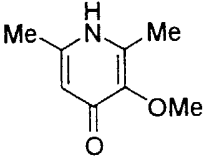
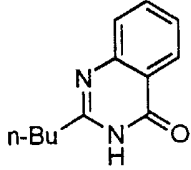
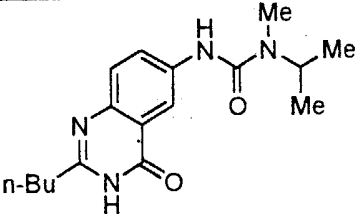
4 bendrasis būdas: Heterociklų arba alifatinių alkoholių alkilinimas



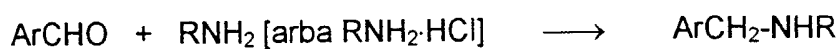
Į 1,0 M atitinkamo heterociklo arba alkoholio (1,5 ekv.) tirpalą arba suspensiją DMF 0 °C temperatūroje pridedama natrio hidrido (60 % suspensijos mineralinėje alyvoje, 1,2 ekv.). Mišiniui leidžiama sušilti iki kamb. temp., maišoma 20 min., po to vėl atšaldoma iki 0 °C. Į šį heterociklo mišinį pridedama atitinkamo alkilbromido arba alkilmetansulfonato tirpalo (1,0 ekv.) minimaliame kiekyje DMF. Gautam mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16-24 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc ir plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas; išgryninus liekaną chromatografuojant per silikagelį, eluentu naudojant heksanus/etilacetatą, gaunamas alkilinio produkto.

Naudoti heterociklai

	2-etil-5,7-dimetil-3-H-imidazo[4.5-b]piridinas	Senanayake, c.H., et al. <i>Heterocycles</i> 1996 , 42, 821-830.
	2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onas	Bernhart, c.A., et al. <i>J. Med. Chem.</i> , 1993 , 36, 3371-3380.
	3,5-di-n-butil-1,2,4-triazolas	Reitz, D.B., et al. <i>Bioorganic & Medicinal chemistry Letters</i> , 1994 , 4(1), 99-104.
	2-propil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onas	Bernhart, c.A., et al. <i>J. Med. Chem.</i> , 1993 , 36, 3371-3380.
	7-okso-2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidinas	Hullar, T. L.; French, W.C. <i>J. Med. Chem.</i> , 1969 , 12, 424-426.
	2-etil-4(H)-chinolonas	Bradbury, R.H.; et al. <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 4027-4038.
	2-metil-4(1H)-chinolonas	yra prekyboje

	2-propil-4(1H)-chinolonas	Bradbury, R.H.; et al. <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 4027-4038.
	2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4(1h)-chinolonas	Bradbury, R.H.; et al. <i>J. Med. Chem.</i> 1993 , 36, 1245-1254.
	metilo 2-(N-propilamino)piridin-3-karboksilatas	De, B.; et al, <i>J. Med. Chem.</i> 1992 , 35, 3714-3717.
	2,7-dietil-5H-pirazolo[1,5-b][1,2,4]-triazolas	U.S. Patent No. 5,475,114
	3-metoksi-2,6-dimetil-4(4H)-piridinonas	Voss, G.; et al. <i>Liebigs Ann Chem.</i> 1982 , 1466-1477.
	2-butil-4(3H)-chinazolinonas	Allen, E.C., et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Let.</i> 1993 , 3(6), 1293-1298.
	N-(2-butil-3,4-dihidro-4-okso-6-chinazolinonil)-N'-izopropil-N'-metilkarbamidas	Laszlo, S.E., et al. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Let.</i> 1993 , 3(6), 1299-1304.

5 bendrasis būdas: Redukcinis amininimas

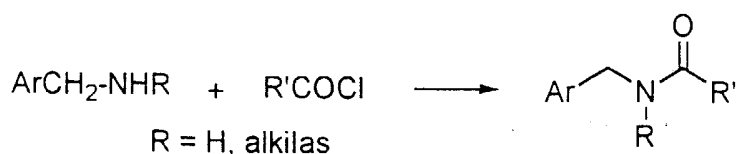


[aromatinio aldehido (1,0 ekv.) ir pirminio amino (1,2 ekv.) mišinį dichlormetane (0,1 M aldehido koncentracija) pridedama 4Å molekulinį tinkelį (5 g aldehido mmoliui). [Kitu atveju pirminio amino laisva bazė gali būti pakeista pirminio amino hidrochloridu (1,2 ekv.) ir trietilaminu (1,2 ekv.)]. Mišinys intensyviai maišomas 1 val., po to pridedama natrio

triacetoksiborhidrido (1,5 ekv.). Mišinys intensyviai maišomas kambario temperatūroje, o reakcijos eiga sekama HPLC. Jeigu per keletą valandų reakcija nepasibaigė, vėl pridedama natrio triacetoksiborhidrido (1,0 ekv.) ir reakcija sekama toliau. Kai reakcija pasibaigia, mišinys nufiltruojamas per celitą, į filtratą pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dichlormetanu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir nugarijami. Negryninta liekana naudojama toliau be papildomo gryninimo.

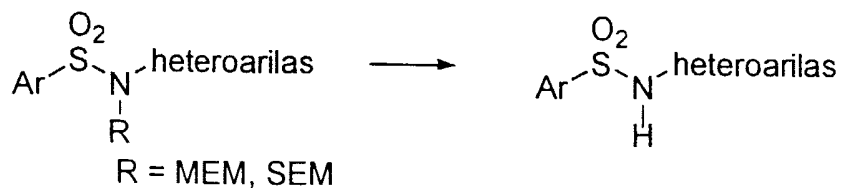
Paprastai redukcinis amininimas su 4-aminobutano rūgštimi davė laktamą. Keletu atvejų ciklizacija buvo sukeliamą, veikiant 0,1 M negryno amino produkto tirpalą dichlormetane 1,0 ekv. diizopropilkarbodiimido 1 val. kambario temperatūroje.

6 bendrasis būdas: Amino acilinimas



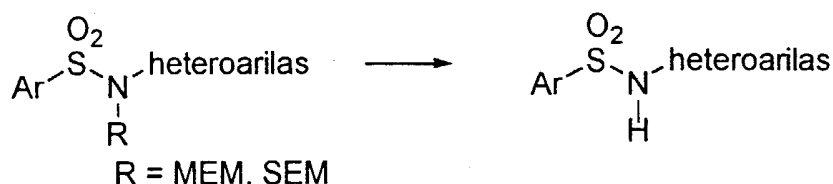
Pirminio arba antrinio amino 0,15 M (1,0 ekv.) ir N,N-diizopropiletilaminas (2,0 ekv.) tirpalas dichlormetane kambario temperatūroje veikiamas acilchloridu (1,5 ekv.). Po 1,5 val., pridedama metanolio (10 ekv.), po to vandeninio natrio karbonato tirpalo. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dichlormetanu, sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą ir gaunamas tretinis amidas.

7 bendrasis būdas: Sulfonamido blokuojančių grupių SEM arba MEM hidrolizė, naudojant hidrochlorido rūgštį etanolyje



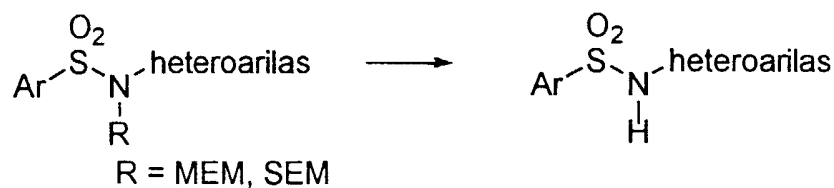
I 0,1 M SEM- arba MEM-blokuoto N-heteroarilsulfonamido tirpalą viename tūryje 95 % EtOH pridedamas lygus tūris 6N vandeninės HCl, ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas ir, naudojant vandeninį natrio rūgščiojo karbonato tirpalą, pašarminamas iki pH 8. Po to jis vėl parūgštinamas iki pH 5 ledine acto rūgštimi. Mišinys ekstrahuojamas trimis porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC arba chromatografuojama per silikagelį, eluentu naudojant chloroformą/metanolį arba heksanus/acetoną.

8 bendrasis būdas: Sulfonamido blokuojančių grupių SEM arba MEM hidrolizė, naudojant vandenilio chloridą dioksane/alkoholyje



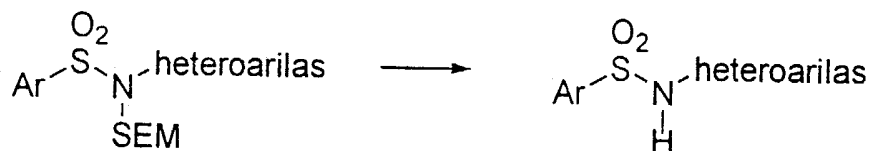
SEM- arba MEM-blokuoto N-heteroarilsulfonamido tirpalas viename tūryje absoliutaus metanolio arba etanolio veikiamas dviem tūriais 4N vandenilio chlorido tirpalo dioksane (galutinė substrato koncentracija 0,05 M). Gautas tirpalas šildomas 55 °C temperatūroje 16 valandų, po to koncentruojamas. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC arba išekstrahuojama etilacetatu iš vandeninio kalio fosfato, nustačius pH 5-6, o po to chromatografuojama per silikagelį.

9 bendrasis būdas: Sulfonamido blokuojančių grupių SEM arba MEM atskėlimas, naudojant trimetilsililjodidą



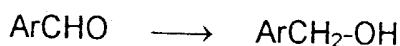
[0,1 M SEM- arba MEM-blokuoto N-heteroarilsulfonamido tirpalą acetonitrile pridedama trimetilsililchlorido (8 ekv.), o po to natrio jodido (8 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min., po to supilamas į vandenį ir etilacetatą. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio sulfitu ir NaCl tirpalu, po to džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC arba chromatografuojama per silikagelį.

10 bendrasis būdas: Sulfonamido blokuojančios grupės SEM atskėlimas, naudojant tetrabutilamonio fluoridą



[0,05 M SEM-blokuoto N-heteroarilsulfonamido tirpalą THF pridedama šviežiai aktyvuotų 4Å molekulinę tinklę (20 g mmoliui sulfonamido), o po to tetrabutilamonio fluorido (1,0 M tirpalas THF, 3 ekv.). Mišinys šildomas 55 °C temperatūroje 1-2 val., po to atšaldomas ir nufiltruojamas per celitą. Filtre esanti medžiaga perplaunama metanoliu, po to į filtratą pridedama vandeninio kalio dihidrofosfato tirpalo ir mišinys dalinai sukonzentruojamas. Liekana parūgštinama praskiesta hidrochlorido rūgštimi iki pH 4-5, ir mišinys ekstrahuojamas dviem porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC arba chromatografuojama per silikagelį.

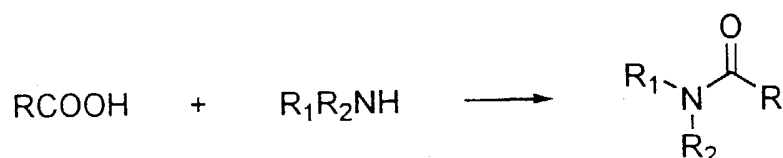
11 bendrasis būdas: Arilaldehidų redukcija į benzilo alkoholius, naudojant natrio borhidridą



[0,2 M aromatinio aldehido tirpalą absoliučiam etanolyje arba metanolyje 0 °C temperatūroje pridedama natrio borhidrido (0,5 ekv.). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 1-2 val. Pridedama

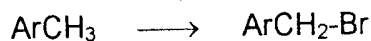
vandeninio kalio dihidrofosfato tirpalo (arba praskiestos hidrochlorido rūgšties), ir mišinys maišomas dar 15 min. Mišinys dalinai sukonzentruojamas ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas du kartus etilacetatu, ir sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Negrynintas benzilo alkoholis arba naudojamas tiesiogiai, arba gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eluentu naudojant heksanus/etilacetatą.

12 bendrasis būdas: Amido gavimas, naudojant 1,1'-karbonildiimidazolą



I atitinkamos karboksirūgšties (1,0 ekv.) 0,1 M tirpalą arba suspensiją THF pridedama 1,1'-karbonildiimidazolo (2,0 ekv.). Mišinys šildomas 50 °C temperatūroje 1 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Tada pridedama atitinkamo amino (5-10 ekv.), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 valandų. Pridedama etilacetato ir vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC arba chromatografuojama per silikagelį.

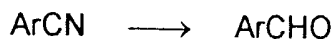
13 bendrasis būdas: Benzilinis brominimas, naudojant N-bromosukcinimidą



I aromatinio junginio su metilo pakaitu 0,4 M tirpalą anglies tetrachloride pridedama N-bromosukcinimido (1,05 ekv.) ir benzoilo peroksido (0,03 ekv.), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8-16 val. Mišinys atšaldomas, nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas. Liekana gryninama trinant su 3:1 heksanais/etilacetatu arba chromatografuojama per silikagelį,

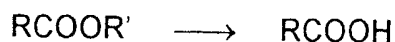
eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, ir gaunamas monobromintas produktas.

14 bendrasis būdas: Aromatinio nitrilo redukcija į aromatinį aldehydą, naudojant DIBAL-H



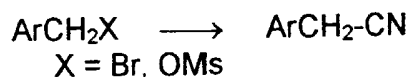
Į aromatinio nitrilo (1,0 ekv.) 0,5 M tirpalą toluene arba 9:1 toluene/dichlormetane 0 °C temperatūroje sulašinamas DIBAL-H (1,5 M tirpalas toluene, 1,5 ekv.). Tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1-4 val., po to veikiamas metanolio pertekliumi. Po 15 min. pridedama 2N hidrochlorido rūgštis, ir mišinys intensyviai maišomas dar 15 min. Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas negrynas aldehydas, kuris arba naudojamas negrynintas, arba gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą.

15 bendrasis būdas: Esterio hidrolizė, naudojant ličio hidroksidą



Alkilo esterio 0,25 M tirpalas 1:1 THF/vandenyje kambario temperatūroje veikiamas ličio hidroksido hidratu (1,5 ekv.). Mišinys maišomas 8-16 val., po to parūgštinamas praskiesta hidrochlorido rūgštimi. Produktas arba išskiriamas iš reakcijos mišinio tiesiogiai nufiltruojant, arba ekstrahuojamas etilacetatu, po to organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu, koncentruojama ir chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant metanolį/chloroformą arba heksanus/acetoną.

16 bendrasis būdas: Benzilinio bromido arba metansulfonato pavertimas cianidu



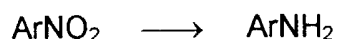
Į 1,0 M benzilinio bromido arba metansulfonato tirpalą DMF kambario temperatūroje pridedama natrio cianido (1,2 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir paskirstomas pridedant vandeninio natrio rūgščiojo karbonato. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, sukonzentruojamas, ir liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą; gaunamas nitrilas.

17 bendrasis būdas: Benzilinio alkoholio oksidimas į aromatinį aldehydą Swern'o metodu



Į DMSO (2,0 ekv.) tirpalą dichlormetane -78 °C temperatūroje sulašinamas oksalilo chloridas (1,5 ekv.). Po 5 min. supilamas benzilinio alkoholio substratas (1,0 ekv.) dichlormetane, ir mišinys (galutinė substrato koncentracija 0,2 M) maišomas -78 °C temperatūroje 15 min. Pridedama trietilamino (4,0 ekv.), ir mišinys maišomas leidžiant jam sušilti iki kambario temperatūros. Pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo, atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas viena porcija dichlormetano. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu, sukonzentruojami, ir liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą.

18 bendrasis būdas: Aromatinio junginio nitrogrupės redukcija į aromatinį aminą, naudojant alavo(II) chlorido dihidratą



Į 0,05 M aromatinio nitrojunginio tirpalą etilacetate pridedama alavo(II) chlorido dihidrato (4,0 ekv.) ir gautas mišinys šildomas 70 °C temperatūroje 45 min. Mišinys atšaldomas, pridedama pusiau sotaus vandeninio natrio

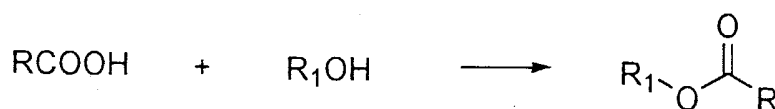
karbonato tirpalo ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas vieną kartą etilacetatu, sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, ir gaunamas produktas – aromatinis aminas.

19 bendrasis būdas: 2-Aril-1,3-dioksolano hidrolizė, gaunant aromatinį aldehydą



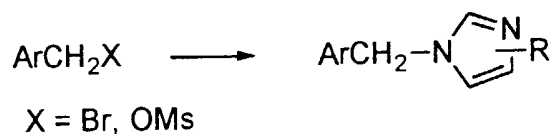
0,2 M 2-aryl-1,3-dioksolano (1,0 ekv.) tirpalas THF veikiamas 1N hidrochlorido rūgštimi (1,5 ekv.), ir gautos tirpalas šildomas 55 °C temperatūroje 16 val. Mišinys atšaldomas ir neutralizuojamas vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu, po to ekstrahuojamas trimis porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami, ir negrynintas aldehydas naudojamas tiesiogiai be papildomo gryninimo.

20 bendrasis būdas: Esterio gavimas, naudojant 1,1'-karbonildiimidazolą ir DBU



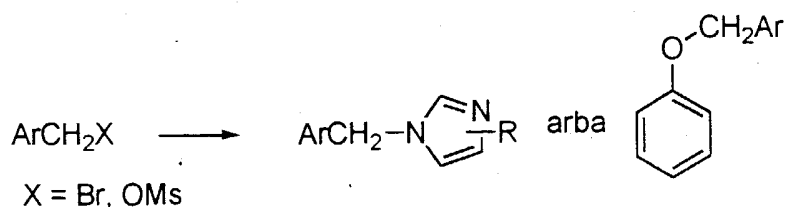
[atitinkamos karboksirūgšties (1,0 ekv.) 0,1 M tirpalą arba suspensiją THF pridedama 1,1'-karbonildiimidazolo (2,0 ekv.). Mišinys kaitinamas 50 °C temperatūroje 1 val. Po to pridedama atitinkamo alkoholio (3,0 ekv.), o po to DBU (3,0 ekv.). Mišinys kaitinamas 50 °C temperatūroje 16 val., po to atšaldomas. Pridedama etilacetato ir 35 % vandeninio citrinų rūgšties tirpalo, organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC arba chromatografuojama per silikagelį.

21 bendrasis būdas: Imidazolų alkilinimas fazių riboje



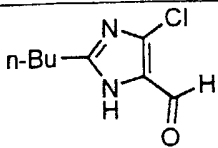
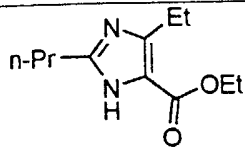
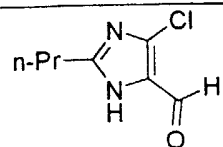
Atitinkamo imidazolo tirpalas (0,1 M) toluene veikiamas 50 % vandeniniu natrio hidroksido tirpalu (0,5 ml mmoliui imidazolo), tetrabutilamonio hidrosulfatu (0,05 ekv.) ir atitinkamu benziliniu alkilbromidu arba metansulfonatu (0,95 ekv.). Mišinys intensyviai maišomas 40 °C temperatūroje 24 valandas, po to atšaldomas ir nufiltruojamas. Pridedama vandens, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dviem porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas negrynas produktas, kuris arba gryninamas chromatografuojant per silikagelį, arba naudojamas negrynintas. Naudotas imidazolas: 2-propil-4,5,6,7-tetrahidro-8-oksoheptimidazolas (Yanagisawa, T.; et al. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1559-1564).

21 bendrasis būdas: Imidazolų arba fenolių alkilinimas



Atitinkamo imidazolo tirpalas (0,5 M) DMF kambario temperatūroje veikiamas kalio karbonatu (2,0 ekv.) ir benziliniu alkilbromidu arba metansulfonatu (1,0 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16-24 val. Tirpiklis nugarinamas ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens. Etilacetato sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas negrynas produktas, kuris gryninamas chromatografuojant per silikagelį, arba naudojamas negrynintas. Kai yra gaunami N-1 ir N-3 alkilinimo produktų mišiniai, alkilinimo regiochemija nustatoma NOESY spektroskopijos metodu.

Naudoti imidazolai:

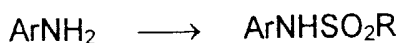
	2-n-butyl-4-chlor-5-formilimidazolas	Watson, S.P. <i>Synth. Comm.</i> , 1992, 22, 2971-2977
	etilo 2-n-propil-4-etilimidazol-5-karboksilatas	Carini, d.J., WO 92/00977
	2-n-propil-4-chlor-5-formilimidazolas	Watson, S.P. <i>Synth. Comm.</i> , 1992, 22, 2971-2977

23 bendrasis būdas: Sulfonamido blokuojančios grupės SEM atskėlimas, naudojant cezio fluoridą



[SEM-blokuoto N-heteroarilsulfonamido 0,05 M tirpalą DMF pridedama cezio fluorida (5,0 ekv.), ir gautas mišinys kaitinamas 130 °C temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys atšaldomas ir nugarinamas tirpiklis. Pridedama vandeninio kalio dihidrofosfato tirpalo (pH 4-5), ir mišinys ekstrahuojamas trimis porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu arba chromatografuojama per silikagelį.

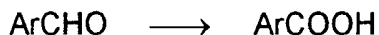
24 bendrasis būdas: Aromatinių aminių sulfonilinimas



[0,1 M aromatinio amino (1,0 ekv.) tirpalą dichlormetane –30 °C temperatūroje pridedama trietilamino (2,6 ekv.), o po to sulfonilo chlorido (1,4 ekv.). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 3 valandas. Pridedama vandeninio natrio rūgščiojo sulfato (galutinis tirpalo pH 5) ir

vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dichlormetanu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant dichlormetaną/metanolį.

25 bendrasis būdas: Aromatinių aldehydų oksidimas į karboksirūgštis



0,1 M aromatinio aldehydo tirpalas 1:1 THF/vandenyje veikiamas 0 °C temperatūroje sulfamo rūgštimi (1,5 ekv.) ir natrio chloritu (1,5 ekv.). Po 1 val. pridama vandeninio natrio rūgščiojo sulfato ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunama negryna karboksirūgštis, kuri buvo naudojama negryninta.

Bendroji metodika: Grynimasis anijonų mainų chromatografijos metodu

Anijonų mainų chromatografija buvo vykdoma per Varian SAX patronus (acetato forma, 1,5-3 g) arba United Chemical Technologies CUQAX13M6-AC patronus (acetato forma, 3 g). Perplovus metanolio, į patronus suleidžiamas negryninto produkto tirpalas dichlormetane. Priemaišos eliuuojamos dichlormetanu, po to norimas produktas eliuuojamas 1-3 % TFA dichlormetane arba dichlormetanu/metanolio, ir gaunamas išgrynintas produktas.

Bendroji metodika: Grynimasis atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu

Atvirkštinių fazių preparatinė HPLC buvo vykdoma Shimadzu 8A skysčių chromatografais, naudojant YMC S5 ODS kolonėles (20 x 100, 20 x 50 arba 30 x 250 mm). Gradientinis eliuavimas buvo vykdomas metanolio/vandens mišiniais su 0,1 % TFA. Kai kuriais atvejais produktas

buvo eliuuotas TFA druskos pavidalu, kuri po to buvo paverčiama į laisvą bazę ekstrahuojant iš vandeninio natrio rūgščiojo karbonato arba natrio karbonato tirpalo.

Analitinės HPLC metodai, naudoti pavyzdžių charakterizavimui

Analitinė HPLC buvo vykdoma Shimadzu LC10AŠ skysčių chromatografais, naudojant tokius metodus:

- A. Nuo 0 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 4 minutes, sulaikant 1 minutę esant 100 % B;
UV detektavimas, esant 220 nm
Kolonėlė: YMC S5 ODS Ballistic 4,6 x 50 mm
Srauto greitis: 4 ml/min
Tirpiklis A: 0,1 % trifluoracto rūgštis, 90 % vandens, 10 % metanolio
Tirpiklis B: 0,1 % trifluoracto rūgštis, 90 % metanolio, 10 % vandens;
- B. Nuo 0 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 30 minučių, sulaikant 5 minutes esant 100 % B;
UV detektavimas, esant 254 nm
Kolonėlė: YMC S3 ODS 6 x 150 mm
Srauto greitis: 1,5 ml/min
Tirpiklis A: 0,2 % fosfato rūgštis, 90 % vandens, 10 % metanolio
Tirpiklis B: 0,2 % fosfato rūgštis, 90 % metanolio, 10 % vandens;
- C. Nuo 0 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 4 minutes, sulaikant 1 minutę esant 100 % B;
UV detektavimas, esant 220 nm
Kolonėlė: YMC S5 ODS Ballistic 4,6 x 50 mm
Srauto greitis: 4 ml/min
Tirpiklis A: 0,2 % fosfato rūgštis, 90 % vandens, 10 % metanolio
Tirpiklis B: 0,2 % fosfato rūgštis, 90 % metanolio, 10 % vandens;
- D. Nuo 45 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 2 minutes, sulaikant 1 minutę esant 100 % B;
UV detektavimas, esant 220 nm
Kolonėlė: Phenomenex Primesphere 4,6 x 30 mm
Srauto greitis: 5 ml/min

Tirpiklis A: 0,2 % fosfato rūgštis, 90 % vandens, 10 % metanolio

Tirpiklis B: 0,2 % fosfato rūgštis, 90 % metanolio, 10 % vandens;

- E. Tos pačios sąlygos, kaip ir (B), tik nuo 40 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 30 minučių, sulaikant 5 minutes esant 100 % B;
- F. Tos pačios sąlygos, kaip ir (B), tik nuo 70 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 30 minučių, sulaikant 5 minutes esant 100 % B;
- G. Tos pačios sąlygos, kaip ir (D), tik nuo 40 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 2 minutes, sulaikant 1 minutę esant 100 % B;
- H. Nuo 0 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 2 minutes, sulaikant 1 minutę esant 100 % B;

UV detektavimas, esant 220 nm

Kolonėlė: Phenomenex Primesphere 4,6 x 30 mm

Srauto greitis: 5 ml/min

Tirpiklis A: 0,1 % trifluoracto rūgštis, 90 % vandens, 10 % metanolio

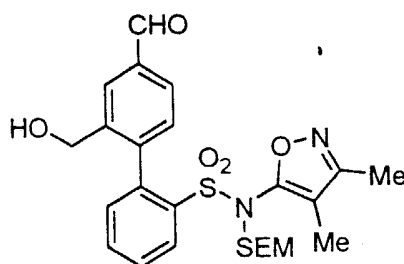
Tirpiklis B: 0,1 % trifluoracto rūgštis, 90 % metanolio, 10 % vandens;

- I. Tos pačios sąlygos, kaip ir (B), tik nuo 50 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 30 minučių, sulaikant 5 minutes esant 100 % B;
- J. Tos pačios sąlygos, kaip ir (C), tik nuo 0 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 8 minutes, sulaikant 1 minutę esant 100 % B;
- K. Tos pačios sąlygos, kaip ir (D), tik nuo 0 iki 100 % tirpiklio B tiesinis gradientas 2 minutes, sulaikant 1 minutę esant 100 % B.

Paruošiamieji pavyzdžiai

1 paruošiamasis pavyzdys:

***N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-(hidroksimetil)-N-[(2-trimetilsiloksi)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas**



A. 4-Brom-3-(brommetil)benzonitrilas

Šis produktas buvo pagamintas pagal 13 bendrąjį būdą, išeinant iš 12,0 g 4-brom-3-metilbenzonitrilo. Dalinis negryno produkto gryninimas buvo vykdomas trinant su 3:1 heksanais/etilacetatu, ir gauta 7,3 g gelsvos kietos medžiagos, kuri turėjo apytikriai 20 mol% pradinės medžiagos.

B. 4-Brom-3-(acetoksimetil)benzonitrilas

P1A (7,3 g), kalio acetato (3,4 g) ir DMF (10 ml) mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 16 valandų. Pridedama etilacetato ir mišinys plaunamas keturiomis porcijomis vandens, po to viena porcija sotaus NaCl tirpalo. Etilacetato sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Kieta liekana dalinai išgryninama perkristalinant iš etilacetato, ir gaunama 4,5 g gelsvos medžiagos.

C. 4-Brom-3-(hidroksimetil)benzaldehydas

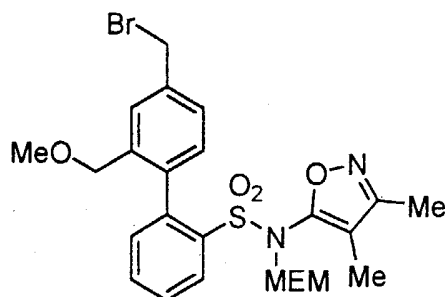
P1B (4,4 g) veikiamas DIBAL-H pagal 14 bendrąjį būdą, naudojant 3,5 ekv. redukcijos agento, o ne 1,5 ekv. Negrynintas produktas buvo oranžinė alyva (4,5 g), kuri pagal ^1H BMR yra maždaug 75 % grynumo (pagal masę).

D. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-(hidroksimetil)-N-[(2-trimetilsiloksi)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P1C (4,7 g) buvo leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą ir po chromatografijos per silikagelį (eliuentas – 2:1 heksanai/etilacetatas) gauta 7,6 g oranžinės alyvos pavidalo produkto.

2 paruošiamasis pavyzdys:

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-brommetil-2'-(metoksimetil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-Brom-3-(brommetil)benzonitrilas

Šis produktas buvo pagamintas pagal 13 bendrąjį būdą, išeinant iš 19,6 g 4-brom-3-metilbenzonitrilo. Atšaldžius, mišinys buvo nufiltruotas ir filtratas plautas H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, išdžiovintas ir sukonzentruotas. Liekana chromatografuota per silikagelį, eliuentu naudojant 100:3, o po to 100:10 heksaną/EtOAc, ir gautas P2A (16 g, 58 %). R_f = 0,15, silikagelis, 10:1 heksanas/EtOAc.

B. 4-Brom-3-(metoksimetil)benzonitrilas

[P2A (6,95 g, 25,28 mmol) tirpalą 10 ml DMF sulašinamas NaOMe (25 masės %, 6,94 ml, 30,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Pridedama etilacetato (100 ml) ir heksanų (50 ml) ir mišinys plaunamas du kartus vandeniu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 100:6 heksaną/EtOAc, ir gaunamas P2B (4,70 g, 82 %). R_f = 0,5, silikagelis, 5:1 heksanas/EtOAc.

C. 4-Brom-3-(metoksimetil)benzaldehydas

P2B (7,0 g) veikiamas DIBAL-H pagal 14 bendrąjį būdą, tirpikliu naudojant THF vietoj tolueno. Negrynas produktas gryninamas

chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 11:1 heksanas/EtOAc, ir gauta 6,2 g **P2C**, kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga. $R_f = 0,4$, silikagelis, 5:1 heksanas/EtOAc.

D. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-(metoksimetil)-*N*-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P2C (6,2 g) buvo leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą ir po chromatografijos per silikagelį 83 % išeiga gautas **P2D**.

E. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-hidroksimetil-2'-(metoksimetil)-*N*-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

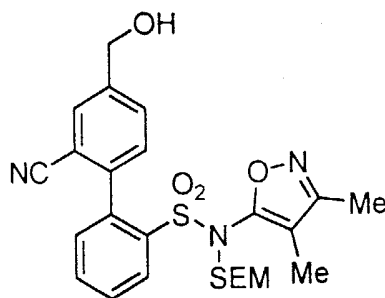
P2D (2,8 g) buvo redukuotas natrio borhidridu pagal 11 bendrąjį būdą ir gauta 2,8 g **P2E**.

F. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-brommetil-2'-(metoksimetil)-*N*-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P2E (2,8 g) buvo veikiamas trifenilfosfinu ir anglies tetrabromidu pagal 2 bendrąjį būdą, ir 72 % išeiga gautas norimas junginys (2,3 g).

3 paruošiamasis pavyzdys:

2'-Ciano-*N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-(hidroksimetil)-*N*-[(2-trimetilsiloksi)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-Acetoksi-*N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-formil-*N*-[(2-trimetilsiloksi)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido acetoksimas

Į 7,0 g **P4** tirpalą 20 ml piridino pridedama hidroksilamino hidrochlorido (1,13 g) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Pridedama acto rūgšties anhidrido (5,1 ml), ir mišinys maišomas 1 val. kambario

temperatūroje. Pridedama etanolio (5 ml) ir mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama du kartus 0,1 N hidrochlorido rūgštimi, du kartus pusiau sočiu vandeniniu natrio karbonato tirpalu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu. Etilacetato sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas **P3A**, kuris yra oranžinė alyva.

B. 4'-(Acetoksimetil)-2'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoksazoli)-N-[(2-trimetilsiloksi)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P3A ištirpinamas 75 ml acetonitrilo, pridedama DBU (4,0 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 14 val. Šis mišinys sukonzentruojamas, liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama du kartus 0,1 N hidrochlorido rūgštimi, po to vieną kartą pusiau sočiu vandeniniu natrio karbonato tirpalu. Etilacetato sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas **P3B**, kuris yra oranžinė alyva.

C. 2'-Ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoksazoli)-4'-(hidroksimetil)-N-[(2-trimetilsiloksi)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P3B ištirpinamas 150 ml metanolio, pridedama kalio karbonato (1,5 g) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Pridedama 2N hidrochlorido rūgšties (5,5 ml) ir mišinys sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate ir paskirstoma pridedant vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo. Etilacetato sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gauta 5,7 g negryninto norimo junginio, kuris buvo naudojamas be papildomo gryninimo.

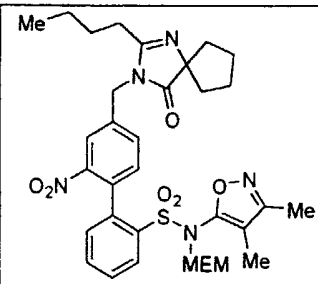
4-22 paruošiamųjų pavyzdžių junginiai buvo pagaminti taikant bendruosius metodus ir yra surašyti toliau duodamoje lentelėje.

Paruošiamieji pavyzdžiai, pagaminti pagal bendruosius būdus

Nr.	Struktūra	Pavadinimas	Pradinė medžiaga	Pradinės medžiagos literatūros šaltinis	Bend-rasis būdas (išeiga %)
P4		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-formil-4'-(hidroksimetil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		Zhang, H.-Y. et al., <i>Tetrahedron</i> , 1994, 50, 11339-11362	19(95); 1(81)
P5		2'-chlor-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-4'-(hidroksimetil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		Casida, J.E.; Elliot, M.; Püullmann, d.A., EP 294229	1(83)
P6		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-(trifluormetil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		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-izoksazolil)-4'-formil-2-N-[[2-(metoksietoksi)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		Pine, S.H.; et al. <i>J. Org. Chem.</i> 1971, 36, 984-991.	1(77)
P8		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-fluor-4'-formil-N-[(2-metoksi-etoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		Palmer, C.J; Casida, J.E.; Larkin, J.P. US Patent 5,061,726	1(50)

P9		2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)][2-(trimetilsilil)-etoksi]metil]amino]-sulfonil]-2-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-4-metanolio metansulfonatas	P6		11(90); 3(75)
P10		2-chlor-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)][2-(trimetilsilil)-etoksi]metil]amino]-sulfonil][1,1'-bifenil]-4-metanolio metansulfonatas	P5		11(90); 3(83)
P11		4'-(brommetil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-fluor-N-[(2-metoksi-etoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P8		11(98); 2(67)
P12		2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)][2-(trimetilsilil)-etoksi]metil]amino]-sulfonil]-4-(hidroksimetil)[1,1'-bifenil]-2-metanolio metansulfonatas	P1		3(99); 11(76)
P13		4'-[(metansulfonil-oksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-iz-oksazolil)-N-[(2-metoksi-etoksi)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P7		11; 3(62)
P14		2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)][2-(trimetilsilil)-etoksi]metil]amino]-sulfonil]-2-(hidroksimetil)[1,1'-bifenil]-4-metanolio metansulfonatas	P4		3(90); 11(35)

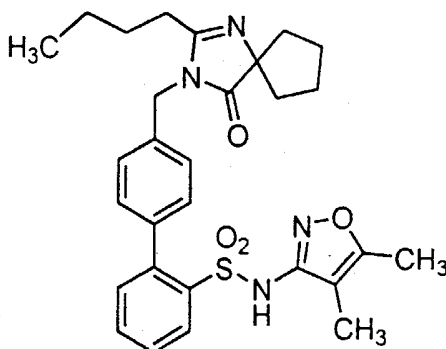
P15		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-metil-N-[(2-(trimetilsilil)etoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		Pine, S.H.; et al. <i>J. Org. Chem.</i> 1971, 36, 984-991.	1(52)
P16		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-N-[(2-(trimetilsilil)etoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	4-brom-benz-aldehydas		1(67)
P17		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	4-brom-benz-aldehydas		1(80)
P18		4'-brommetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P17		11 2(80)
P19		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(metansulsoniloksi)metil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksi]metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P16		11(83); 3(90)
P20		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-N-[(2-trimetilsilil)etoksi]metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P2C		1(72)
P21		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-formil-4'-(hidroksimetil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		Zhang, H.-Y. et al., <i>Tetrahedron</i> , 1994, 50, 11339-11362	19(95); 1(77)

P22		4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-[(2-metoksietoksi)metil]-2'-nitro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	4-brom-3-nitro-toluenas	13(53); 4(74); 1(50)
-----	---	--	-------------------------	----------------------------

Pavyzdžiai

1 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. N-(4,5-Dimetil-3-izoksazolil)-4'-(hidroksimetil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

4-Brombenzilo alkoholis (750 mg, 4,0 mmol) kopuliuojamas su [2-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[(2-metoksietoksi)metil]amino]sulfonil]fenil]boro rūgštimi (1,0 g, 2,7 mmol) pagal 1 bendrąjį būdą. Negryninta liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 3:4 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **1A** (730 mg, 66 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: $R_f = 0,26$, silikagelis, 2:3 heksanas/EtOAc.

B. 4'-Brommetil-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

1A (730 mg, 1,64 mmol) paverčiamas į atitinkamą bromidą pagal 2 bendrąjį būdą. Negryninta liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 4:1 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **1B** (750 mg, 90 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: $R_f = 0,66$, silikagelis, 1:1 heksanas/EtOAc.

C. 4'-[(2-Butiril-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

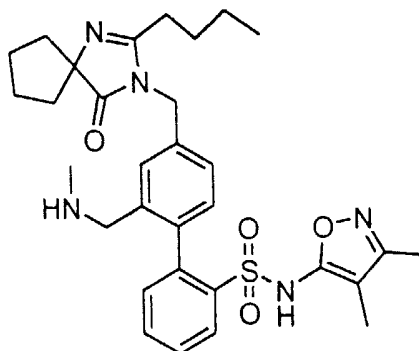
1B (255 mg, 0,5 mmol) veikiamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ono hidrochloridu pagal 4 bendrąjį būdą. Negryninta liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 3:4 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **1C**, kuris yra dervos pavidalo medžiaga: $R_f = 0,32$, silikagelis, 1:1 heksanas/EtOAc.

D. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

1C deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negryna liekana gryninama preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (130 mg, 49 % per dvi stadijas): lyd. temp. 77-81 °C. Analizė skaičiuota pagal $C_{29}H_{34}N_4O_4S \cdot 1,0H_2O$: apskaičiuota: C 63,02; H 6,57; N 10,4; S 5,80; rasta: C 62,75; H 6,16; N 9,85; S 5,54.

2 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(metilamino)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-Brom-3-formilbenzonitrilas

Į 4-brom-3-metilbenzonitrilo (14,0 g, 71,4 mmol) tirpalą anglies tetrachloride (200 ml) pridedama N-bromsukcinimido (13,98 g, 78,55 mmol) ir benzoilo peroksido (700 mg), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 8 val., apšviečiant tirpalą saulės šviesos lempa. Mišinys atšaldomas ir nufiltruojamas. Filtratas sukcentruojamas ir gaunama gelsva kieta medžiaga (21 g), kuri naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta.

Į aukščiau gauto negryninto junginio (21 g) tirpalą bevandeniame DMSO (30 ml) argono atmosferoje pridedama bevandenio trimetilamino N-oksido (6,97 g, pagaminto pagal Soderquist et al., *Tetrahedron Letters*, 27, 3961 (1986) aprašytą metodiką), ir mišinys maišomas 55 °C temperatūroje 48 val. Tada šis mišinys atšaldomas, supilamas į ledo ir vandens mišinį (150 ml), ir gautas vandeninis mišinys ekstrahuojamas EtOAc (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vieną kartą sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinami ir nugarinami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 8:1 heksanus/EtOAc, ir gaunamas **2A**, kuris yra balta kieta medžiaga (6,1 g, 47 % per dvi stadijas).

B. 4'-Ciano-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

2A (3,0 g, 14 mmol) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją su N-[(2-metoksietoksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)benzensulfonamidu pagal 1 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 2:1 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **3B** (4,5 g, 68 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga.

C. 4'-Ciano-2'-(N-metilaminometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į **2B** (2,2 g, 4,69 mmol), MeNH₂ (8,03 M EtOH, 2,33 ml, 18,74 mmol) ir **3A** molekulių tinklelių CH₂Cl₂ (47 ml) pridedama ledinės acto rūgšties (1,13 g, 18,74 mmol), o po to NaB(AcO)₃H (3,98 g, 18,74 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, praskiedžiamas EtOAc ir nufiltruojamas per celitą. Filtratas plaunamas H₂O, džiovinamas ir sukcentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant

100:5 CH₂Cl₂/MeOH, ir gaunamas **2C** (1,24 g, 55 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,2, silikgelis, 100:5 CH₂Cl₂/MeOH.

D. 2'-(N-t-butoksikarbonil-N-metilaminometil)-4'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į **2C** (1,3 g, 2,68 mmol), trietilaminą (434 mg, 4,3 mmol) ir 4-dimetilaminopiridiną (33 mg, 0,27 mmol) THF (10 ml) sulašinamas di-t-butildikarbonato (703 mg, 3,22 mmol) tirpalas THF (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Pridedama 10 % vandeninio NH₄Cl, ir mišinys ekstrahuojamas EtOAc. Ekstraktai plaunami H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir koncentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 7:4 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **2D** (1,1 g, 70 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,57, silikgelis, 2:3 heksanas/EtOAc.

E. 2'-(N-t-butoksikarbonil-N-metilaminometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į **2D** (1,03 g, 1,76 mmol) tirpalą THF (18 ml) įlašinama diizobutilaliuminio hidrido (1M CH₂Cl₂, 5,29 ml, 5,29 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Pridedama MeOH (20 ml), ir mišinys maišomas 20 min. Po to mišinys supilamas į H₂O ir ekstrahuojamas EtOAc. Sumaišyti ekstraktai plaunami H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir sukongcentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 5:6 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **2E** (325 mg, 31 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,37, silikgelis, 1:1 heksanas/EtOAc.

F. 2'-(N-t-butoksikarbonil-N-metilaminometil)-4'-hidroksimetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

2E redukuojamas natrio borhidridu pagal 11 bendrąjį būdą ir gaunamas **2F**, kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje negrynintas.

G. 4'-Brommetil-2'-(N-t-butoksikarbonil-N-metilaminometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

2F veikiamas anglies tetrabromidu ir trifenilfosfinu pagal 2 bendrąjį būdą ir 78 % išeiga gaunamas 2G.

H. 2'-(N-t-butoksikarbonil-N-metilaminometil)-4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

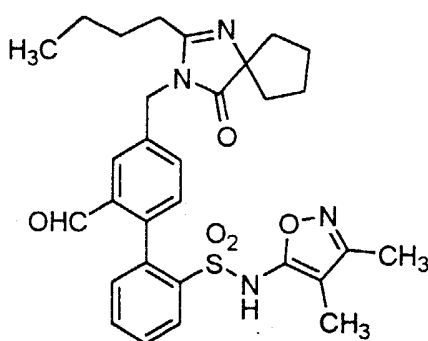
2F veikiamas 2-n-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ono hidrochloridu pagal 4 bendrąjį būdą ir 79 % išeiga gaunamas 2H.

I. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(metilamino)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

2H (170 mg, 0,22 mmol) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą ir 67 % išeiga gaunamas norimas junginys: $R_f = 0,39$, silikagelis, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; lyd. temp.: 194-200 °C; MSGMS (m/z) 578 (MH^+).

3 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-Ciano-2'-(1,3-dioksolan-2-il)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

2B (1,28 g, 2,73 mmol) etilenglikolio (1,69 g, 27,3 mmol) ir p-toluensulfonrūgšties (38 mg) mišinys toluene (30 ml) kaitinamas 130 °C

temperatūroje 5 val, vandens atskyrimui naudojant Dino-Štarko gaudyklę. Atšaldžius, mišinys praskiedžiamas EtOAc. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir sukonzentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 5:4 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **3A** (1,1 g, 79 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,57, silikagelis, 1:2 heksanas/EtOAc.

B. 2'-(1,3-Dioksolan-2-il)-4'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1-bifenil]-2-sulfonamidas

Į **3A** (1,1 g, 2,14 mmol) THF (21 ml) 0 °C temperatūroje įlašinama DIBAL-H (1 M CH₂Cl₂, 4,28 ml, 4,28 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Pridedama MeOH (20 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 5 min. Mišinys supilamas į šaltą 0,1 N HCl tirpalą (150 ml), paplakamas 5 min., po to ekstrahuojamas 3:1 EtOAc/heksanu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ir sukonzentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 3:4 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **3B** (710 mg, 64 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,45, silikagelis, 2:3 heksanas/EtOAc.

C. 2'-(1,3-Dioksolan-2-il)-4'-hidroksimetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1-bifenil]-2-sulfonamidas

3B (710 mg, 1,4 mmol) redukuojamas natrio borhidridu pagal 11 bendrąjį būdą ir gaunamas **3C**, kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje negrynintas.

D. 4'-brommetil-2'-(1,3-dioksolan-2-il)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1-bifenil]-2-sulfonamidas

3C veikiamas anglies tetrabromidu ir trifenilfosfinu pagal 2 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 3:2 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **3D** (750 mg, 94 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,74, silikagelis, 1:2 heksanas/EtOAc.

E. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,3-dioksolan-2-il)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

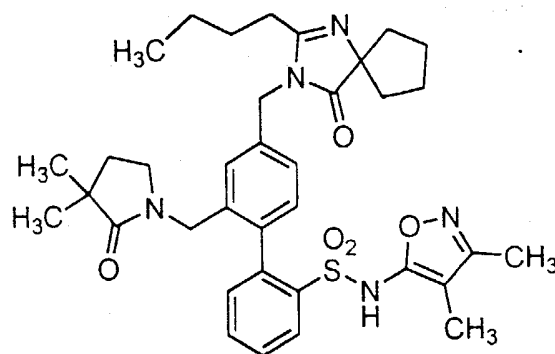
3D (750 mg, 1,3 mmol) veikiamas 2-n-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ono hidrochloridu (387 mg, 1,68 mmol) pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 100:1,7 CH₂Cl₂/MeOH, ir gaunamas **3E** (830 mg, 93 %), kuris yra dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,40, silikagelis, 100:5 CH₂Cl₂/MeOH.

F. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

3E (830 mg, 1,20 mmol) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 100:1,5, o po to 100:4 CH₂Cl₂/MeOH, ir gaunamas norimas junginys (480 mg, 72 %), kuris yra dervos pavidalo medžiaga: R_f = 0,16, silikagelis, 100:5 CH₂Cl₂/MeOH.

4 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



[**3F** (110 mg, 0,20 mmol) CH₂Cl₂ (4 ml) pridedama 4-amino-2,2-dimetilbutano rūgšties hidrochlorido (98 mg, 0,59 mmol) [Scheinmann, et al., *J. Chem. Research (S)*, 414-415 (1993)] ir 3Å molekulinį tinklėlių, o po to ledinės acto rūgšties (35 mg, 0,59 mmol) ir tada natrio acetato (48 mg, 0,59 mmol). Mišinys pamaišomas 8 minutes, po to pridedama NaB(AcO)₃H (124 mg, 0,59 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val.,

praskiedžiamas EtOAc ir nufiltruojamas per celitą. Filtratas plaunamas H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir sukonzentruojamas. Ši medžiaga ištirpinama CH₂Cl₂ (6 ml) ir pridedama 1,3-diizopropilkarbodiimido (32 mg, 0,25 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., praskiedžiamas CH₂Cl₂, plaunamas H₂O ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną preparatinės HPLC metodu, gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (40 mg, 31 % per dvi stadijas): lyd. temp. 104-110 °C. Analizė skaičiuota pagal C₃₆H₄₅N₅O₅S·0,8H₂O: apskaičiuota: C 64,13; H 6,97; N 10,39; S 4,74; rasta: C 64,18; H 6,60; N 10,23; S 4,50.

5 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas (kitas 3F pagaminimo būdas)

A. 2-[(2'-Brom-5'-formil)fenil]-1,3-dioksolanas

[2-[(2'-brom-5'-ciano)fenil]-1,3-dioksolano (103 g, 404 mmol, 1,0 ekv.) [Zhang, H.-Y. et al., *Tetrahedron*, 50, 11339-11362 (1994)] tirpalą toluene (2,0 l) -78 °C temperatūroje per 30 min. pridedamas DIBAL-H (1,0 M tirpalas toluene, 445 ml, 445 mmol, 1,1 ekv.). Tirpalui leidžiama sušilti iki 0 °C. Po 1 val. supilamas Rochelle druskos (125 g) tirpalas vandenyje (200 ml), mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir intensyviai maišoma 16 valandų. Organinis sluoksnis sukonzentruojamas, ir liekana paskirstoma tarp etilacetato (1 l) ir 1 N hidrochlorido rūgšties (800 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu (800 ml), džiovinamas natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunama 70,5 g negryninto **5A**, kuris yra geltona kieta medžiaga; ji naudojama negryninta.

B. 2-[(2'-brom-5'-hidroksimetil)fenil]-1,3-dioksolanas

[negryninto **5A** (49,7 g, maždaug 193 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą absoliučiam etanolyje (1300 ml) 0 °C temperatūroje pridedama natrio borhidrido (3,66 g, 96,7 mmol, 0,5 ekv.). Po 2 valandų pridedama 10 %

vandeninio natrio dihidrofosfato (50 ml), ir mišinys maišomas, leidžiant jam sušilti iki kambario temperatūros. Mišinys sukonzentruojamas, po to paskirstomas tarp etilacetato (800 ml) ir sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato (500 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunama 49,0 g negryninto **5B**, kuris yra geltona alyva; ji naudojama negryninta.

C. 2-[(2'-brom-5'-brommetil)fenil]-1,3-dioksolanas

[negryninto **5B** (49,0 g, maždaug 189 mmol, 1,0 ekv.) ir anglies tetrabromido (69,0 g, 208 mmol, 1,1 ekv.) tirpalą THF 0 °C temperatūroje dalimis per 15 minučių pridedama trifenilfosfino (52,7 g, 199 mmol, 1,05 ekv.). Po 2 val. įpilama sotaus vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo (20 ml), mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir tada sukonzentruojama. Įpilama eterio (500 ml), ir gautas mišinys nufiltruojamas. Filtratas išdžiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - 8:1 heksanai/etilacetatas) ir gaunamas **5C**, kuris yra balta kieta medžiaga (31,1 g, 51 % išeiga pagal 2-[(2'-brom-5'-ciano)fenil]-1,3-dioksolaną).

D. 2-(1,3-Dioksolan-2-il)-4-[(2-n-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]brombenzenas

[2-n-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ono hidrochlorido (18,7 g, 96,5 mmol, 1,0 ekv.) ir DMF (400 ml) mišinį 0 °C temperatūroje per 15 min. dalimis pridedama natrio hidrido (60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 9,65 g, 241 mmol, 2,5 ekv.). Mišinys maišomas, leidžiant per 15 min. sušilti iki kambario temperatūros. Šis mišinys per kanulę supilamas į **5C** (31,1 g, 96,5 mmol, 1,0 ekv.) tirpalą DMF (100 ml). Po 14 valandų mišinys sukonzentruojamas vakuume ir paskirstomas tarp etilacetato (500 ml) ir 10 % vandeninio natrio dihidrofosfato (300 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas negrynintas **5D**, kuris yra oranžinė alyva (42,7 g), kuri naudojama negryninta.

E. 4-[(2-n-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2-formilbrombenzenas

Negryninto **5D** (6,0 g, maždaug 13,6 mmol, 1,0 ekv.) tirpalas THF (180 ml) ir 1N hidrochlorido rūgštis (30 ml) kaitinami 65 °C temperatūroje 1,5 val. Mišinys atšaldomas ir veikiamas sočiu vandeniniu natrio karbonato tirpalu (75 ml) ir etilacetatu (200 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas ir džiovinamas natrio sulfatu, sukonzentruojamas ir tada aceotropiškai džiovinamas su toluenu, gaunant geltonos negrynintos alyvos pavidalo **5E** (8,2 g), kuriame yra nedidelis kiekis tolueno. Ši medžiaga naudojama negryninta.

F. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Paladžio katalizuojamas **5E** ir [2-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[(2-metoksietoksi)metil]amino]sulfonil]fenil]boro rūgšties Suzuki kopuliavimas vykdomas pagal 1 bendrąjį būdą ir 60 % išeiga gaunamas **5F**.

G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

5F deblokavimas pagal 7 bendrąjį būdą 73 % išeiga davė norimą junginį (**5G** = **3F**): $R_f = 0,2$ (silikagelis, naudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:5).

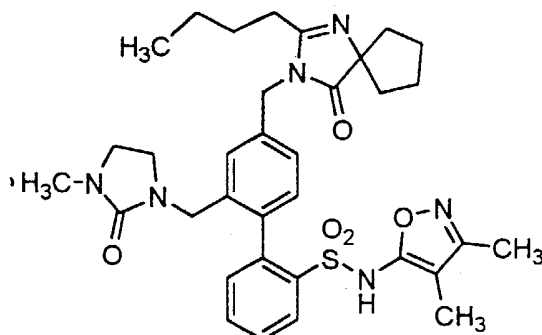
6 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas (kitas 4 pagaminimo būdas)

Norimas junginys (**6** = **4**) buvo gautas baltos kietos medžiagos pavidalu iš **5G**, naudojant metodiką, panašią į aprašytą 4 pavyzdyje (945 mg, 35 %): lyd. temp. 104-110 °C. Analizė skaičiuota pagal $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$: apskaičiuota: C 64,13; H 6,97; N 10,39; S 4,75; rasta: C 64,18; H 6,60; N 10,23; S 4,50.

7 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į 0,3 g (0,46 mmol) **5F** tirpalą CH_2Cl_2 (15 ml) pridedama 3Å molekulinis tinklėlis (1 ml), N-metiletilendiamino (0,051 g, 0,69 mmol) ir ledinės acto rūgšties (0,828 g, 1,38 mmol), ir gautas mišinys maišomas argono atmosferoje 15 min. Tada į mišinį pridedama natrio triacetoksiborhidrido (0,292 g, 1,38 mmol), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 val. Po to tirpalas nufiltruojamas per celitą ir celitas perplaunamas CH_2Cl_2 (25 ml). Sumaišyti filtratai plaunami vandeniu (2x50 ml), džiovinami, ir nugarinus gaunama bespalvė dervos pavidalo medžiaga (0,32 g). Ši medžiaga vėl ištirpinama CH_2Cl_2 (10 ml) ir tada pridedama karbonildiimidazolo (0,112 g, 0,69 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Šis mišinys plaunamas vandeniu (15 ml), džiovinamas ir nugarinamas, gaunant bespalvę dervos pavidalo medžiagą. Išgryninus per silikagelį, naudojant 1:1 heksaną:EtOAc, gaunamas **7A** (0,17 g, 50 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga.

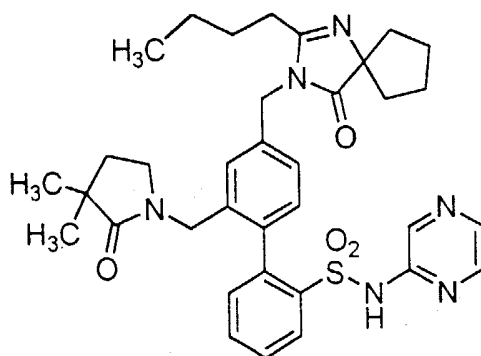
B. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į **7A** (0,165 g, 0,225 mmol) tirpalą EtOH (2 ml) pridedama 6N vandeninės hidrochlorido rūgšties (2 ml), ir gautas tirpalas virinamas su

grįžtamam šaldytuvu 1 val. Po to mišinys neutralizuojamas vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu iki pH 7, po to parūgštinamas iki pH 6, naudojant vandeninį natrio rūgštųjų sulfatą. Tada mišinys ekstrahuojamas EtOAc (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vieną kartą vandeniu, džiovinami ir nugarinami. Išgryninus liekaną chromatografuojant per silikagelį, naudojant 5 % MeOH metileno chloride, gaunamas norimas junginys (0,13 g, 89 %), kuris yra geltona kieta medžiaga: ^1H BMR (CDCl_3) 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 (pl.s, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 7,13-7,92 (m, 7H).

8 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(2-pirazinil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. N-tret-Butil-4'-[(2-n-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Negrynintas **5E** (8,3 g, apie 13,6 mmol) leidžiamas į Suzuki kopuliavimą su [2-(N-tret-butilsulfamoil)fenil]boro rūgštimi pagal 1 bendrąjį būdą. Negryninta liekana chromatografuojama per trietilaminu deaktyvuotą silikagelį (eliuentas – 1:1 heksanas/etilacetatas), ir gaunamas **8A** (5,03 g, 71 % pagal 5C), kuris yra oranžinė alyva.

B. N-tret-Butil-4'-[(2-n-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

8A (2,0 g, 3,81 mmol, 1,0 ekv.), 4-amino-2,2-dimetilbutano rūgšties hidrochlorido (1,28 g, 7,64 mmol, 2,0 ekv.), tik ką aktyvuotų 3Å molekulinį tinklėlių (5,0 g) ir metanolio (35 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje. Pridedama kieto 85 % kalio hidroksido (225 mg), kad būtų pH 6,5. Po 1,5 val. pridedama natrio cianoborhidrido (120 mg, 1,91 mmol, 1,5 ekv.), ir mišinys maišomas dar 2 val. Pridedama kieto 85 % kalio hidroksido, mišinys nufiltruojamas ir filtratas sukonzentruojamas. Į liekaną pridedama sauso dichlormetano (35 ml) ir EDCI (1,10 g, 5,72 mmol, 1,5 ekv.), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 17 val. Pridedama sotos natrio karbonato tirpalo (100 ml), ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dichlormetanu (3 x 150 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas **8B** (2,50 g), kuris yra geltona alyva, naudojama tiesiogiai be papildomo gryninimo.

C. 4'-[(2-n-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Negrynintas **8B** (2,50 g) ištirpinamas trifluoracto rūgštyje (16 ml), ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 7 val. Gautas mišinys sukonzentruojamas, ir į liekaną įpilama sotos vandeninio natrio rūgščio karbonato tirpalo. Šis mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas – 5 % metanolis dichlormetane) ir gaunamas **8C** (0,98 g, 45 % pagal **8A**), kuris yra geltona kieta medžiaga.

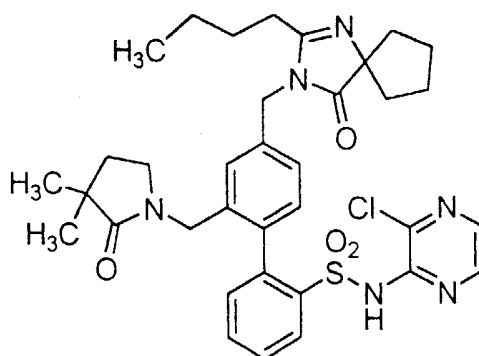
D. 4'-[(2-n-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(2-pirazinil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Kambario temperatūroje **8C** (110 mg, 0,19 mmol, 1,0 ekv.) tirpalas DMF (2,5 ml) veikiamas natrio hidridu (60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 17 mg, 0,43 mmol, 2,2 ekv.). Po 10 minučių švirkštu suleidžiamas 2-chlorpirazinas (60 µl, 0,76 mmol, 4,0 ekv.) ir mišinys kaitinamas 120°C temperatūroje 2 val. ir 130°C temperatūroje 6 val. Tirpiklis nugarinamas, ir

liekana dalinai gryninama preparatinės atvirkštinių fazių HPLC metodu. Frakcijos, kuriose yra produktas, nugarinamos, ir liekana paskirstoma tarp dichlormetano ir 10 % vandeninio natrio dihidrofosfato. Vandeninės fazės rūgštingumas sureguliuojamas taip, kad pH būtų 5, ir ekstrahuojama dviem papildomomis porcijomis dichlormetano. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, nugarinami, liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - 3 % metanolis dichlormetane), ir gaunamas dar negrynas produktas (70 mg). Ši medžiaga chromatografuojama jonų mainų chromatografijos metodu ir po liofilizavimo gaunamas grynas norimas junginys (8 mg, 6 %): ^1H BMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 1$ ir 8 Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60 (dt, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 7,55 (dt, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,60 (AB kvartetas, $J = 16$ Hz, 2 H), 4,15 (AB kvartetas, $J = 16$ Hz, 2 H), 3,16 (m, 2H), 2,34 (dd, $J = 7$ ir 8 Hz, 2H), 1,97 (m, 6H), 1,87 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,36 (sektetas, $J = 7$ Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H); MSGMS m/z 643 (ESI+ variantas).

9 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-chlor-2-pirazinil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

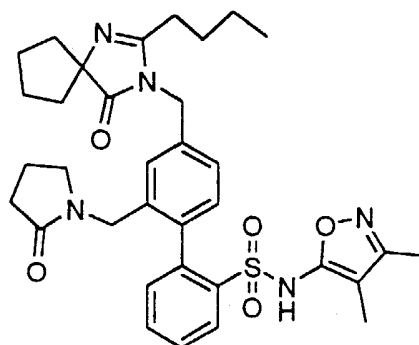


Kambario temperatūroje **8C** (100 mg, 0,18 mmol, 1,0 ekv.) tirpalas DMF (1,8 ml) veikiamas natrio hidridu (60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 8,5 mg, 0,21 mmol, 1,2 ekv.). Po 10 minučių švirkštu pridedama 2,3-dichlorpirazino (79 mg, 0,53 mmol, 3,0 ekv.), ir mišinys kaitinamas 60 °C temperatūroje 3 val., po to 85 °C temperatūroje 14 val., o po to 120 °C

temperatūroje 5 val. Apdorojus ir išgryninus taip, kaip aprašyta 8 pavyzdyje, gaunamas norimas junginys (7,4 mg, 10 %), kuris po liofilizavimo yra balti milteliai: ^1H BMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,40 (dd, $J = 1$ ir 8 Hz, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,68 (dt, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 7,61 (dt, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,85 (pl.s, 2H), 4,87 (AB kvartetas, $J = 16$ Hz, 2 H), 4,31 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3,16 (m, 2H), 2,82 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,90-2,20 (m, 8H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (seksjetas, $J = 7$ Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H) m.d.; MSGMS m/z 677, 679 (ESI+ variantas); m/z 675, 677 (ESI- variantas).

10 pavyzdys

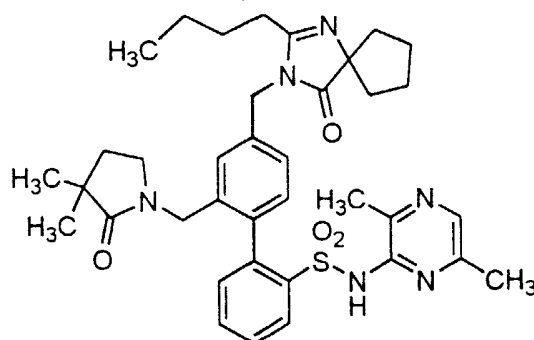
4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



Norimas junginys 51 % išeiga buvo pagamintas iš **3F** ir 4-aminosviesto rūgšties pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką; jis yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 95-100 °C; ^1H BMR (CDCl_3) 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), 4,42 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,00-7,90 (m, 7H).

11 pavyzdys

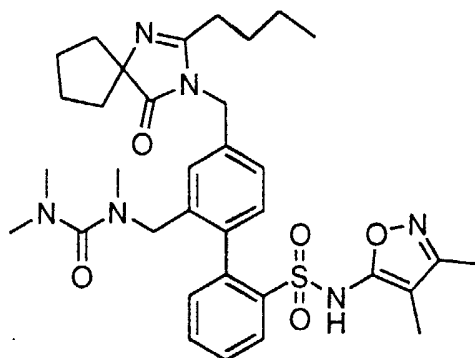
4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3,6-dimetil-2-pirazinil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



Per **8C** (200 mg, 0,36 mmol, 1,0 ekv.), paladžio acetato (4 mg, 0,02 mmol, 0,05 ekv.), (S)-BINAP (2,5 mg, 0,02 mmol, 0,05 ekv.) ir tolueno (5 ml) mišinį 10 min. burbuliuokais leidžiamas azotas. Švirkštu pridedama 2-chlor-3,6-dimetilpirazino (83 μ l, 0,71 mmol, 2,0 ekv.), o po to natrio hidrido (60 % dispersija mineralinėje alyvoje, 28 mg, 0,71 mmol, 2,0 ekv.). Mišinys kaitinamas 80 °C temperatūroje 15 val. Atšaldžius mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir paskirstomas 10 % vandeniniame natrio fosfate, kurio pH suregluotas taip, kad būtų 5-6, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dar dviem porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, koncentruojami ir nugarinami, gaunant geltoną alyvą, kuri chromatografuojama per silikagelį (eliuentas – 1:3 heksanai/etilacetatas) ir gaunamas norimas junginys (50 mg, 21 %), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga: ^1H BMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,14 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,75 (pl.s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,11 (dd, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,65 (pl.s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,29 (pl.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); MSGMS m/z 671 (ESI+ variantas); m/z 669 (ESI- variantas).

12 pavyzdys

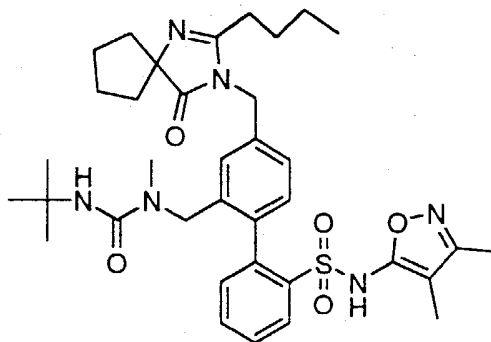
N-[[4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-2-il]metil]-N,N',N'-trimetilkarbamidas



[**2I** (34,7 mg, 0,06 mmol) CH_2Cl_2 (0,6 ml) ir DMF (0,15 ml) pridedama dimetilkarbamilchlorido (6,5 mg, 0,06 mmol), o po to trietilamino (6,7 mg, 0,066 mmol). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje dvi dienas. Šis mišinys gryninamas anijonų mainų chromatografija ir gaunamas norimas junginys (90 %). Charakteristikos sutampa su 73 pavyzdžiu.

13 pavyzdys

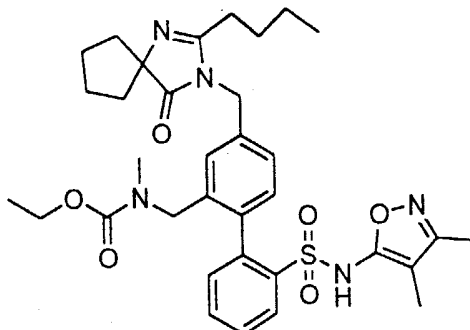
N-[[4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-2-il]metil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-metilkarbamidas



[**2I** (34,7 mg, 0,06 mmol) CH_2Cl_2 (0,6 ml) ir DMF (0,15 ml) pridedama t-butilizocianato (6,0 mg, 0,06 mmol), ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje dvi dienas. Šis mišinys gryninamas anijonų mainų chromatografija ir gaunamas norimas junginys (90 %). Charakteristikos sutampa su 74 pavyzdžiu.

14 pavyzdys

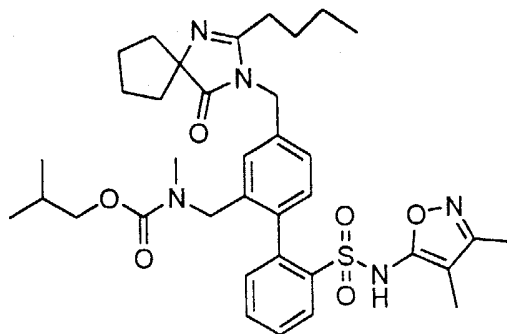
[[4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties etilo esteris



Šis junginys buvo pagamintas iš **21** ir etilchlorformiato, naudojant panašią į 12 pavyzdyje aprašytą metodiką (90 %). Charakteristikos sutampa su 75 pavyzdžiu.

15 pavyzdys

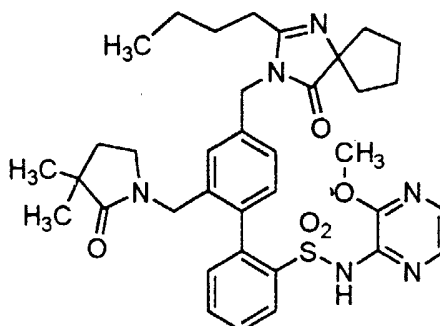
[[4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris



Šis junginys buvo pagamintas iš **21** ir izobutilchlorformiato, naudojant panašią į 12 pavyzdyje aprašytą metodiką (90 %). Charakteristikos sutampa su 76 pavyzdžiu.

16 pavyzdys

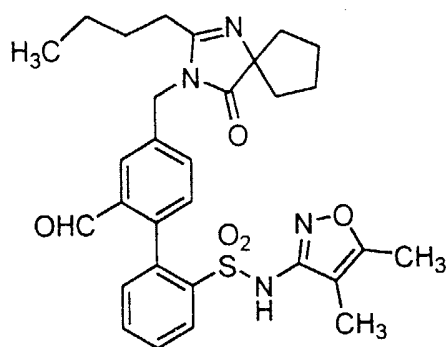
4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoksi-2-pirazinil)][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



Šis junginys buvo pagamintas iš **8C** (486 mg, 0,86 mmol) ir 2-chlor-3-metoksipirazino (250 mg, 1,72 mmol) [Uchimaru, F. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 2204-2208 (1972)], naudojant panašią į 9 pavyzdyje aprašytą metodiką. Po ekstrakcijos ir ekstrakto apdorojimo, negrynas produktas buvo gryninamas preparatinės atvirkštinių fazių HPLC metodu ir gautas norimas junginys (24 mg, 4 %), kuris po liofilizavimo yra nevisai balta kieta medžiaga: ^1H BMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,8 (pl.s, 2H), 8,36 (dd, $J = 1$ ir 8 Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 4H), 7,19 (dd, $J = 1$ ir 7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,92 (AB kvartetas, $J = 16$ Hz, 2H), 4,20 (AB kvartetas, $J = 16$ 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); MSGMS m/z 673 (ESI+ variantas); m/z 671 (ESI- variantas); HPLC sulaikymo laikas 25,52 min (B metodas).

17 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

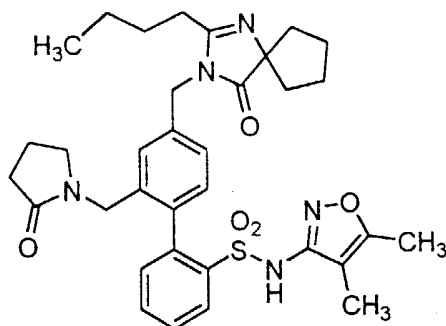
5E ir [2-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[(2-metoksietoksi)metil]amino]-sulfonil]fenil]boro rūgšties paladžio katalizuojamas Suzuki kopuliavimas pagal 1 bendrąjį būdą po chromatografijos per silikagelį duoda **17A** (81 %).

B. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

17A reakcija su 6N hidrochlorido rūgštimi pagal 7 bendrąjį būdą duoda norimą junginį (85 %): $R_f = 0,38$, 5 % MeOH metileno chloride.

18 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

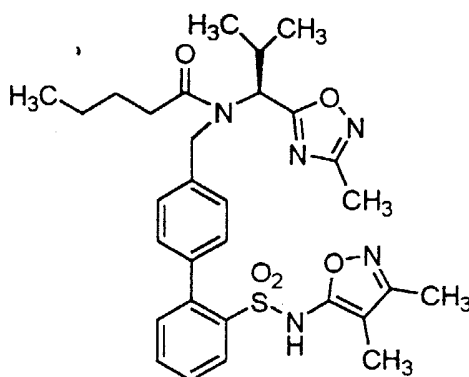


Šis junginys buvo gautas kaip balta kieta medžiaga, naudojant **17B** ir 4-aminosviesto rūgštį pagal 4 pavyzdyje aprašytą metodiką (25 %): lyd. temp. 97-103 °C; ^1H BMR (CDCl_2) δ 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,62 (m,

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).

19 pavyzdys

(S)-N-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazoli)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)propil]pentanamidas



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

BOC-L-valino (4,34 g, 20,0 mmol) tirpalas dichlormetane (20 ml) atšaldomas iki 0 °C ir į jį sulašinamas dicikloheksilkarbodiimido (2,06 g, 10,0 mmol) tirpalas dichlormetane (5 ml). Po 1 val. susidariusi balta kieta medžiaga nufiltruojama ir filtratas koncentruojamas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinama piridine (15 ml) ir veikiama acetamidoksimu (488 mg, 6,6 mmol) piridine (5 ml), ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Piridinas nugarinamas sumažintame slėgyje, ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens. Organinė fazė plaunama keletą kartų vandeniu, džiovinama magnio sulfatu ir sukonzentruojama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, produktui (0,62 g, 25 %), kuris yra balta kieta medžiaga, eliuuoti naudojant 10 % etilacetatą heksane.

Šio produkto tirpalas 3M hidrochlorido rūgštyje (10 ml) maišomas kambario temperatūroje 1 val. Mišinys nugarinamas sumažintame slėgyje iki sausos liekanos, po to acetropiškai džiovinamas su toluenu. Gaunamas **19A**, kuris yra balta kieta medžiaga (100 %).

B. 2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazoli)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-karboksaldehidas

P17 (0,35 g, 0,79 mmol) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Išekstrahavus ir sukonzentravus gaunama 200 mg (71 %) **19B**, kuris yra geltona kieta medžiaga; ji naudojama negryninta.

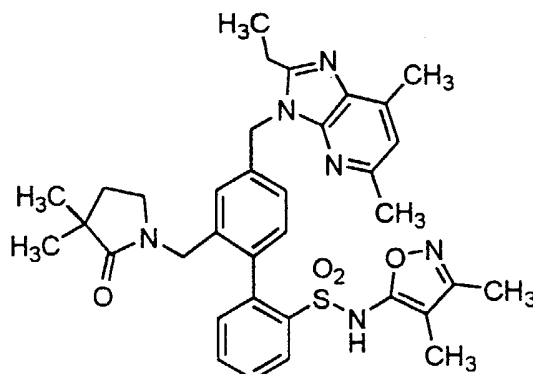
C. (S)-[[1-[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amino)sulfoni]]1.1'-bifenil]-4-ilmetilamino]-2-metilpropil]-3-metil-1,2,4-oksadiazolas

19A (100 mg, 0,28 mmol) ir **19B** (53 mg, 0,28 mmol) mišinys dichloretane (8 ml) veikiamas natrio triacetoksiborhidridu (74 mg, 0,35 mmol), sudedant visą kiekį iš karto, ir mišinys maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje. Po 1 val. į mišinį dar pridedama natrio triacetoksiborhidrido (32 mg, 0,15 mmol) pamaišoma dar 45 min. ir sočių natrio rūgščiojo karbonato tirpalu mišinys neutralizuojamas iki pH 6. Šis mišinys praskiedžiamas 50 ml dichlormetano, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama magnio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas **19C** (110 mg, 79 %), kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje negrynintas.

D. (S)-N-[[2'-[[3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amino)sulfoni]]1.1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)propil]-pentanamidas

19C (100 mg, 0,20 mmol), dichlormetano (5 ml) ir trietilamino (70 ml, 0,5 mmol) mišinys veikiamas valerilchloridu (60 mg, 0,5 mmol), ir mišinys maišomas argono atmosferoje 16 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas sumažintame slėgyje, liekana veikiamą 2M natrio hidroksidu (1 ml) ir 2-propanoliu (2 ml) ir maišoma kambario temperatūroje 1,5 val. Pridedama citrinų rūgšties, kad pH būtų 5-6, ir mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Liekana, gauta išdžiovinus ekstraktą magnio sulfatu ir sukonzentravus sumažintame slėgyje, chromatografuojama per silikagelį, norimo produkto (73 mg, 63 %), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga, eliuavimui naudojant 30 iki 50 % etilacetatą heksanuose: ESIMS (NH₃) m/z 580 (MH⁺ 100), 597 (M+NH₄⁺, 20), 1176 (2M+NH₄⁺, 10); DSGMS apskaičiuota pagal C₃₀H₃₇N₅O₅S (MH⁺ 580,2593, rasta 580,2619).

***N*-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-
[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1.1'-bifenil]-2-
sulfonamidas**



**A. *N*-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-
pirolidinil)metil]-4'-hidroksimetil-*N*-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-
bifenil]-2-sulfonamidas**

Paruošiamojo pavyzdžio junginys **P21** (4,25 g, 9,0 mmol) veikiamas etilo 4-amino-2,2-dimetilbutanoato hidrochloridu (2,13 g, 10,9 mmol) pagal 5 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas – 5 % metanolis dichlormetane), ir gaunama 3,05 g **20A** (59 %), kuris yra oranžinė alyva.

**B. *N*-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-
pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-
il)metil]-*N*-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas**

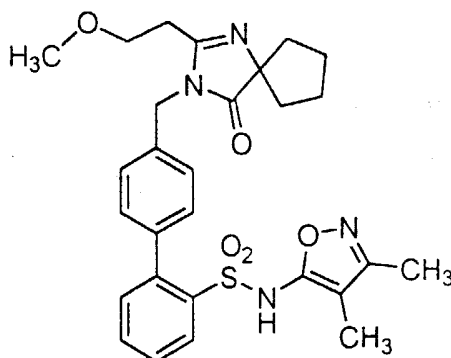
20A (500 mg, 0,87 mmol, 1,0 ekv.), trifenilfosfino (344 mg, 1,3 mmol, 1,5 ekv.) ir 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridino (184 mg, 1,1 mmol, 1,2 ekv.) tirpalas tetrahidrofurane (5 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas dietilazodikarboksilatu (206 µl, 1,3 mmol, 1,5 ekv.). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, maišoma 16 val., po to sukonzentruojama. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - 3:2 heksanai/acetone) ir gaunama 320 mg mišinio, turinčio **20B** ir 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridino (maždaug 3:1 pagal masę).

C. *N*-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

20B (320 mg) buvo deblokuotas pagal 8 bendrąjį būdą (etanolyje). Negryna liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu, po to produktas ekstrahuojamas (3 x 50 ml etilacetato) iš sotaus NaCl tirpalo, hidrochlorido rūgštimi sureguliuavus rūgštingumą, kad pH būtų 4, ir po liofilizavimo gaunama 135 mg norimo junginio (24 % pagal 20A), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 95-104 °C; MS m/e 641 (ESI+ variantas); MS m/e 639 (ESI- variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,43 min. (C metodas).

21 pavyzdys

***N*-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-[2-(2-metoksietil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas**



A. *Metilo 1-[(3-metoksi-1-oksopropil)amino]ciklopentan-1-karboksilatas*

[EDCI (1,77 g, 9,24 mmol, 1,1 ekv.), trietilamino (3,5 ml, 25,2 mmol, 3,0 ekv.), 4-dimetilaminopiridino (20 mg, 0,18 mmol, 0,02 ekv.) ir dichlormetano (100 ml) mišinį kambario temperatūroje pridedama 3-metoksipropano rūgšties (1,65 ml, 17,6 mmol, 2,1 ekv.). Po 5 min. pridedama metilo 1-aminociklopentan-1-karboksilato hidrochlorido (1,50 g, 8,4 mmol, 1,0 ekv.), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys supilamas į 1N hidrochlorido rūgštį ir vandeninė fazė ekstrahuojama viena kartą dichlormetanu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Po liekanos chromatografavimo per silikagelį (eliuentas –

1:3 heksanai/etilacetatas) gaunama 1,30 g 21A (67 %), kuris yra bespalvė alyva.

B. 1-[(3-Metoksi-1-oksopropil)amino]ciklopentan-1-karboksirūgštis

21A (1,25 g, 5,5 mmol, 1,0 ekv.), ličio hidroksido hidrato (300 mg, 7,1 mmol, 1,3 ekv.), THF (10 ml) ir vandens (10 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje 5,5 val. Pridedama 1N hidrochlorido rūgštis (10 ml), mišinys prisotinamas kietu natrio chloridu, po to ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunama 0,95 g **21B** (80 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

C. 1-[(3-Metoksi-1-oksopropil)amino]ciklopentan-1-karboksamidas

21B (0,95 g, 4,4 mmol, 1,0 ekv.) suspensija THF (20 ml) kambario temperatūroje veikiama 1,1'-karbonildiimidazolu (930 mg, 5,7 mmol, 1,3 ekv.). Po 30 min. mišinys atšaldomas iki -78°C ir prileidžiama dujinio amoniako. Gautas heterogeninis mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir maišomas 16 val. Tirpiklis nugarinamas, ir į liekaną pridedama 1N hidrochlorido rūgštis, prisotintos natrio chloridu. Vandeninis mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (6 x 50 ml), sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunama 500 mg **21C** (53 %), kuris yra balta kieta medžiaga.

D. 2-(2-Metoksietil)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onas

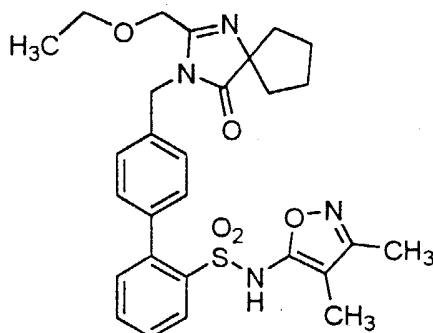
21C (460 mg, 2,15 mmol, 1,0 ekv.), kalio hidroksido (288 mg, 4,30 mmol, 2,0 ekv.) ir metanolio (15 ml) tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 val. Mišinys atšaldomas, pridedama kieto amonio chlorido ir nugarinamas tirpiklis. Pridedama vandens ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, sukonzentruojami, liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - 4 % metanolis dichlormetane) ir gaunama 162 mg **21D** (38 %), kuris yra gintaro spalvos alyva.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-[2-(2-metoksietil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il]metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

21D (75 mg, 0,38 mmol, 1,0 ekv.) alkilinamas **P18** (195 mg, 0,38 mmol, 1,0 ekv.) pagal 4 bendrąjį būdą. Gauta negryna oranžinė alyva ištirpinama metanolyje (7 ml). Pridedama koncentruotos hidrochlorido rūgšties (7 ml), ir tirpalas šildomas 55 °C temperatūroje 14 val. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas, po to paskirstomas tarp etilacetato ir pH 5 natrio fosfato buferio. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunama negryna liekana. Norimas junginys (7 mg, 3 % išeiga) buvo gautas baltų miltelių pavidalo po chromatografijos per silikagelį eliuentas – 4 % metanolis chloroforme), preparatinės atvirkštinių fazių HPLC ir liofilizavimo: MS m/e 537 (ESI+ variantas); MS m/e 535 (ESI- variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,35 min. (A metodas).

22 pavyzdys

N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-[2-(2-etoksimetil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. ***Metilo 1-[(2-etoksietanoil)amino]ciklopentan-1-karboksilatas***

[EDCI (3,38 g, 18 mmol, 1,1 ekv.), trietilamino (7,0 ml, 50 mmol, 3,0 ekv.), 4-dimetilaminopiridino (20 mg, 0,18 mmol, 0,02 ekv.) ir dichlormetano (100 ml) mišinį kambario temperatūroje pridedama 2-etoksiacto rūgšties (3,3 ml, 35 mmol, 2,1 ekv.). Po 5 min. pridedama metilo 1-aminociklopentan-1-karboksilato hidrochlorido (3,0 g, 17 mmol, 1,0 ekv.), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 val. Tirpiklis nugarinamas vakuume, ir liekana paskirstoma tarp eterio ir 1N hidrochlorido rūgšties. Organinis sluoksnis plaunamas vieną kartą 1N hidrochlorido rūgštimi, po to du kartus sočiu vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu.

Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentravus gaunama 2,0 g **22A** (52 %), kuris yra rožinės spalvos alyva.

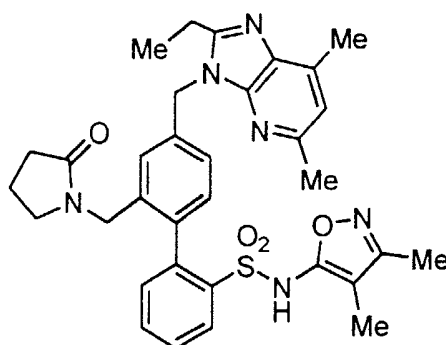
B. 2-[(2-Etoksimetil)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onas

22A (2,0 g, 8,7 mmol, 1,0 ekv.), ličio hidroksido hidrato (440 mg, 10,5 mmol, 1,2 ekv.), THF (10 ml) ir vandens (3 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 valandų. Pridedama 2N hidrochlorido rūgštis (6 ml) ir nugarinami tirpikliai. Liekana džiovinama renkant acetropą su toluenu, po to ištirpinama THF (15 ml) ir kambario temperatūroje veikiama 1,1'-karbonildiimidazolu (2,8 g, 17,3 mmol, 2,1 ekv.). Po 2 val. mišinys atšaldomas iki -78 °C ir prileidžiama dujinio amoniako. Gautas mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros ir maišomas 16 val., po to nugarinamas tirpiklis. Liekana suspenduojama metanolyje (15 ml), pridedama kieto kalio hidroksido (2,9 g, 43 mmol, 5 ekv.) ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 72 val. Atšaldžius, mišinys veikiamas kietu amonio chloridu ir nugarinamas tirpiklis. Pridedama vandens, ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 30 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, koncentruojami ir liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - 4 % metanolis chloroforme); gaunama 370 mg **22B** (22 %), kuris yra oranžinė alyva.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-[2-(2-etoksimetil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Šis junginys buvo pagamintas iš **22B** (80 mg, 0,41 mmol) ir **P18** (209 mg, 0,41 mmol) pagal 61 pavyzdyje E stadijoje aprašytą metodiką, deblokavimo reakcijoje etanolį pakeitus metanoliu. Negryna liekana chromatografuojama du kartus per silikagelį (eliuentas - 4 % metanolis chloroforme, po to 25:75:1 haksanai/etilacetatas/acto rūgštis), po to gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunama 42 mg norimo junginio (19 %), kuris po liofilizavimo yra balta kieta medžiaga; MS m/e 537 (ESI+ variantas); MS m/e 535 (ESI- variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,51 min. (A metodas).

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



A. 2'-Formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(metansulfonil)oksį]-N-(2-metoksietoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P21 (2,4 g) paverčiamas atitinkamu metansulfonatu pagal 3 bendrąjį būdą. Negrynintas produktas (2,7 g) naudojamas be papildomo gryninimo.

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

23A (2,7 g) buvo naudotas 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridinui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negrynintas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 1:3 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 1,8 g 23B, kuris yra bespalvė alyva.

C. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

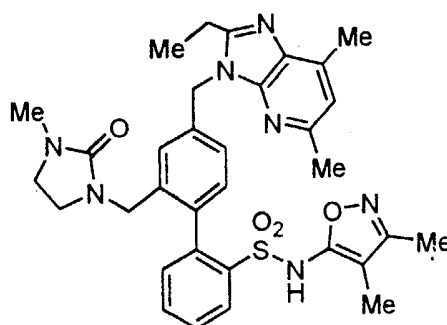
23B (1,5 g) buvo leidžiamas į redukcinio amininimo reakciją su etilo 4-aminobutanoato hidrochloridu pagal 5 bendrąjį būdą. Reakcijos mišinys maišomas 24 val., kad įvyktų aminoesterio ciklizacija į atitinkamą laktamą. Po apdirbimo, negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį (eliuentas - 1:1 heksanai/acetonas) ir gaunamas 23C (0,50 g), kuris yra geltona alyva.

D. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Su **23C** (0,50 g) vykdoma sulfonamido deblokavimo reakcija, naudojant HCl/dioksana/etanolį pagal 8 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį (eliuentas – 90:9:1 dichlormetanas/metanolis /amonio hidroksidas), ir grynintas produktas paskirstomas tarp etilacetato ir pH 5 kalio fosfato buferio. Etilacetato sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunama 310 mg norimo junginio, kuris yra balta kietą medžiaga; lyd. temp. 98-102 °C; MS m/e 613 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,09 min. (A metodas); 97 % grynumas pagal HPLC.

24 pavyzdys

4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

23B (2,0 g) leidžiamas į redukcinių aminorinimo reakciją su N-metiletilendiaminu pagal 5 bendrąjį būdą. Negrynas produktas po ekstrakcinio apdorojimo ištirpinamas dichlormetane (25 ml) ir veikiamas CDI (0,77 g). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to plaunamas vieną kartą vandeniu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu. Dichlormetano sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana

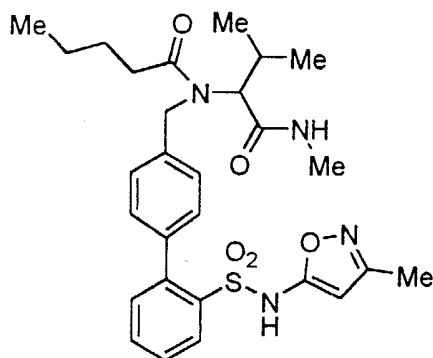
chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 95:5 chloroformą/metanolį, ir gaunamas **24A** (0,53 g), kuris yra gelsva alyva.

B. 4'-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

24A (0,50 g) leidžiamas į sulfonamido deblokavimo reakciją pagal 8 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatine HPLC ir gaunama 140 mg norimo junginio, kuris po liofilizavimo yra balta kietą medžiaga; MS m/e 628 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,03 min. (A metodas); grynumas pagal HPLC – 97 %.

25 pavyzdys

(S)-2-[N-2'-[[N-(3-Metil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidas



A. N-(3-Metil-5-izoksazolil)-2-brombenzensulfonamidas

Į 2-brombenzensulfonilchlorido (10,0 g) tirpalą piridine (40 ml) kambario temperatūroje dalimis pridedama 5-amino-3-metilizoksazolo (3,84 g). Mišinys kaitinamas 60 °C temperatūroje 16 val., po to tirpiklis nugarinamas. Liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama tris kartus 1N hidrochlorido rūgštimi. Etilacetato sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas **25A** (8,8 g).

B. N-[(2-Trimetilsilil)etoksimetil]-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2-brombenzensulfonamidas

Į **25A** (8,8 g), kalio karbonato (7,7 g) ir DMF (40 ml) mišinį 0 °C temperatūroje pridedama 2-(trimetilsilil)etoksimetilchlorido (5,2 ml). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Etilacetato sluoksnius džiovinamas natrio sulfatu ir koncentruojamas. Išgryninus liekaną chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 3:2 heksanus/etilacetatą, gaunamas **25B** (6,6 g), kuris yra alyva.

C. 4'-Formil-N-(3-metil-5-izoksazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

25B (2,0 g) ir 4-formilfenilboro rūgštis (1,5 g) leidžiami į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 9:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 0,75 g **25C**, kuris yra bespalvė alyva.

D. (S)-2-[N-2'-[[N-(3-Metil-5-izoksazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil]amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-4-il]metil]-amino]-3,N-dimetilbutanamidas

25C (0,75 g) leidžiamas į redukcinio aminavimo reakciją su L-valino N-metilamido hidrochloridu pagal 5 bendrąjį būdą. Gaunamas negrynintas **25D** (0,93 g), kuris yra oranžinė alyva.

E. (S)-2-[N-2'-[[N-(3-Metil-5-izoksazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil]amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-okso pentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidas

25D (0,93 g) acilinamas valerilchloridu pagal 6 bendrąjį būdą. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 2:3 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 0,78 g **25E**, kuris yra bespalvė alyva.

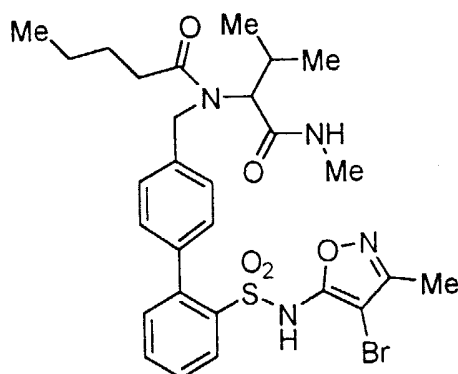
F. (S)-2-[N-2'-[[N-(3-Metil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-okso pentil)amino]-3,N-dimetilbutanamidas

25E (0,78 g) deblokuojamas HCl/metanolio pagal 8 bendrąjį būdą. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant

3:7 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas norimas junginys (210 mg), kuris yra balta kieta medžiaga; MS m/e 541 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 31,32 min. (B metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

26 pavyzdys

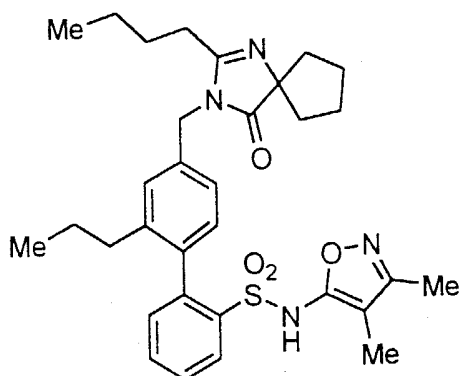
(S)-2-[N-2'-[[N-(4-Brom-3-metil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1.1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksoptil)amino]-3,N-dimetilbutanàmidas



25 (75 mg) tirpalas chloroforme (1,5 ml) kambario temperatūroje veikiamas NBS (25 mg). Po 1 val. mišinys praskiedžiamas dichlormetanu ir supilamas į vandenį. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas, liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 3:7 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas norimas junginys (25 mg), kuris yra balta kieta medžiaga; MS m/e 619, 621 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 31,83 min. (B metodas); grynumas pagal HPLC >99 %.

27 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-Brom-3-(1-propen-1-il)benzonitrilas

Į etiltrifenilfosfonio bromido (6,42 g, 17,3 mmol) tirpalą 100 ml 1:1 THF/eterio -15°C temperatūroje įlašinama n-butilličio (2,5 M tirpalas heksane, 7,6 ml, 19 mmol). Mišinys maišomas 3 val. kambario temperatūroje, po to atšaldomas iki -50°C . Pridedama **2A** (4,0 g, 19,0 mmol) THF (10 ml), mišiniui leidžiamą sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 16 val. Mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas EtOAc (3 x 50 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu ir nugarinama. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 95:5 heksaną/EtOAc, ir gaunamas **27A**, kuris yra E/Z mišinys (3,5 g, 83 %).

B. 4-Brom-3-propilbenzonitrilas

27A (1,5 g) ir 150 mg PtO_2 mišinys 40 ml EtOH hidrinamas 241 kPa slėgyje 40 min. Nufiltravus ir sukonzentravus gaunama 1,44 g **27B** (85 %).

C. 4-Brom-3-propilbenzaldehydas

27B (1,44 g) veikiamas DIBAL-H pagal 14 bendrąjį būdą ir gaunamas **27C** (1,4 g, 97 %), kuris yra alyva.

D. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-propil-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

27C (1,4 g) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą ir gaunamas **27D** (27 %), kuris yra alyva.

E. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-hidroksimetil-2'-propil-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

27D (810 mg) redukuojamas natrio borhidridu metanolyje pagal 11 bendrąjį būdą ir gaunamas **27E** (32 %), kuris yra alyva.

F. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-(metansulfonil)oksimetil-2'-propil-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

27E (250 mg) paverčiamas atitinkamu metansulfonato esteriu pagal 3 bendrąjį būdą ir gaunamas **27F** (68 %), kuris yra alyva.

G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-propil-N-[(2-metoksietoksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

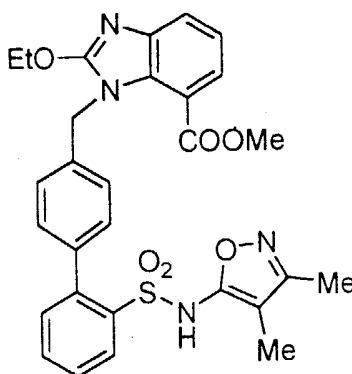
27F (100 mg) naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Gaunamas **27G** (100 mg, 85 %), kuris yra alyva.

H. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

27G (100 mg) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negryną produktą išgryninus preparatinės HPLC metodu, gaunamas norimas junginys (57 mg, 66 %), kuris yra kieta medžiaga; MS m/e 577 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 29,11 min. (B metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

28 pavyzdys

4'-[(7-Metoksikarbonil-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. N-(2-Metoksikarbonil-6-nitrofenil)-4-brombenzilaminas

[metilo 2-chlor-3-nitrobenzoato (3,2 g, 15 mmol) ir 4-brombenzilamino hidrochlorido (3,4 g, 15 mmol) mišinį acetonitrile (75 ml) pridedama trietilamino (5,2 ml, 37 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 48 val., po to atšaldomas ir sukonzentruojamas. Pridedama 10 % vandeninio natrio dihidrofosfato tirpalo, ir mišinys ekstrahuojamas 2 porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami, ir

liekaną perkristalinus iš etilacetato gaunamas **28A** (3,2 g), kuris yra geltona kieta medžiaga.

B. 4'-[(2-Metoksikarbonil-6-nitrofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1']bifenil]-2-sulfonamidas

28A (3,5 g, 9,6 mmol) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą, ir po chromatografavimo per silikagelį, eliuentu naudojant 5:1 heksanus/etilacetatą, gaunamas **28B**, kuris yra geltona alyva (3,1 g).

C. 4'-[(2-Metoksikarbonil-6-aminofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1']bifenil]-2-sulfonamidas

28B (2,4 g, 3,6 mmol) veikiamas alavo(II) chlorido dihidratu (3,3 g) etilacetate (80 ml) pagal 18 bendrąjį būdą. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, gaunamas **28C** (1,3 g), kuris yra gelsva alyva.

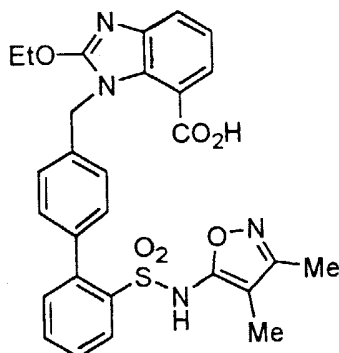
D. 4'-[(2-Metoksikarbonil-6-aminofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1']bifenil]-2-sulfonamidas

28C (1,3 g), tetraetilortokarbonatas (6 ml) ir acto rūgštis (0,2 ml) šildomi 70 °C temperatūroje azoto atmosferoje 2 val. Mišinys atšaldomas ir sukonzentruojamas, ir liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, gaunamas **28D** (1,1 g), kuris yra ruda alyva.

E. 4'-[(7-Metoksikarbonil-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1']bifenil]-2-sulfonamidas

28D (1,1 g) leidžiamas į sulfonamido deblokavimo reakciją, naudojant TBAF THF-ne pagal 10 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 0,75 g norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 105-110 °C; MS m/e 561 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,97 min. (A metodas); grynumas pagal HPLC 96 %.

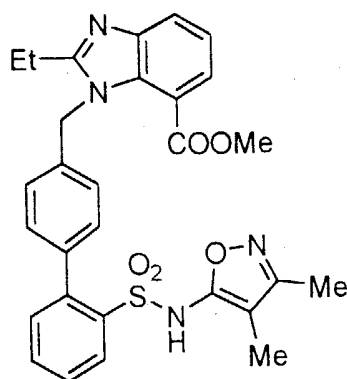
4'-[(7-Karboksi-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



Hidrolizuojama **28** junginio (0,70 g) esterio grupė pagal 5 bendrąjį būdą ir gaunamas negrynas produktas (0,66 g). Dalį šio junginio išgryninus atvirkštinių fazių preparatine HPLC gaunamas norimas junginys (9 mg, balta kieta medžiaga); MS m/e 547 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,79 min. (A metodas); grynumas pagal HPLC 91 %.

30 pavyzdys

4'-[(7-Metoksikarbonil-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



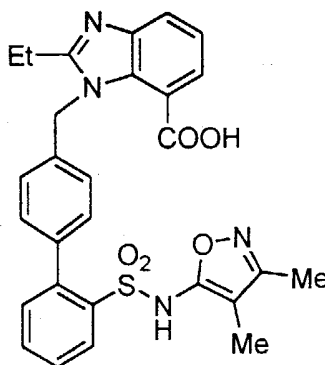
28C (3,8 g, 5,9 mmol) ir trietilamino (1,7 ml, 12 mmol) tirpalas dichlormetane (25 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas propionilo chloridu (0,67 ml, 10 mmol), ir mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 2,5 val. į mišinį pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 2 porcijomis dichlormetano. Sumaišyti

organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunama oranžinė alyva.

[šią liekaną pridedama metanolinio vandenilio chlorido (pagaminto iš 100 ml metanolio ir 11 ml (200 mmol) acetilo chlorido), ir gautas tirpalas šildomas 50 °C temperatūroje 16 val. Mišinys atšaldomas ir sukonzentruojamas, ir liekana ekstrahuojama dviem porcijomis etilacetato iš natrio fosfato buferio, kurio pH sureguliuojamas iki 4. Sumaišyti etilacetatiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eluentu naudojant 1:2 heksanus/acetoną, ir gaunamas norimas junginys (2,6 g), kuris yra šiek tiek oranžinė alyva; MS m/e 545 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,32 min. (C metodas); grynumas pagal HPLC 95 %.

31 pavyzdys

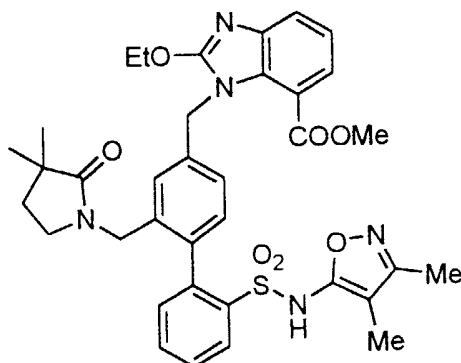
4'-[(7-Karboksi-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



30 junginyje (2,6 g, 4,8 mmol) buvo hidrolizuojama esterio grupė pagal 15 bendrąjį būdą. THF nugarinamas ir liekana veikiama 6 ml 2N hidrochlorido rūgšties, susidarant baltos kietos medžiagos nuosėdoms. Ši kietą medžiagą surenkama ant filtro, perplaunama vandeniu ir išdžiovinus gaunama 2,4 g norimo junginio; MS m/e 531 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 2,94 min. (A metodas); grynumas pagal HPLC 95 %.

32 pavyzdys

2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[2-etoksi-7-(metoksikarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 2'-[(5'-Aminometil-2'-brom)fenil]-1,3-dioksolanas

[2'-[[2'-brom-5'-ciano)fenil]]-1,3-dioksolano [Zhang, H.-Y. et al., *Tetrahedron*, **50**, 11339-11362 (1994)] (10,8 g, 43 mmol) tirpalą 25 ml THF 0 °C temperatūroje pridedama boras-THF (100 ml 1,0 M tirpalo THF, 100 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Atšaldžius iki 0 °C, mišinys atsargiai veikiamas 10 ml metanolio ir po to nugarinamas. Liekana ištirpinama 150 ml etilacetato ir plaunama 1N vandeniniu natrio hidroksidu, po to vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas gintaro spalvos alyvos pavidalo negrynintas **32A** (11,0 g), kurio grynumas (HPLC) yra 80 %.

B. N-(2-Metoksikarbonil-6-nitrofenil)-4-brom-3-(1,3-dioksolan-2-il)benzilaminas

[metilo 2-chlor-3-nitrobenzoato (4,9 g, 23 mmol) ir **32A** (5,9 g 65 % grynumo mišinio, 15 mmol) mišinį acetonitrile (150 ml) pridedama trietilamino (4,8 ml, 34 mmol). Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 24 val., po to atšaldomas ir sukonzentruojamas. Pridedama etilacetato ir tirpalas plaunamas du kartus 10 % vandeniniu kalio dihidrofosfato tirpalu ir vieną kartą vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis sukonzentruojamas ir liekana gryninama chromatografuojant per silikagelio

kolonėlę, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, po to trinant su 3:1 heksanais/etilacetatu. **32B** buvo geltona kieta medžiaga (6,6 g).

C. *N-(2-Metoksikarbonil-6-nitrofenil)-4-brom-3-(formil)benzilaminas*

32B (6,6 g, 15 mmol) leidžiamas į acetolio hidrolizės reakciją pagal 19 bendrąjį būdą ir po ekstrakcinio apdorojimo gaunamas negrynas **32C**, kuris yra geltona kieta medžiaga.

D. *2'-Formil-4'-[(2-metoksikarbonil-6-nitrofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas*

Negrynintas **32C** leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą ir po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, gaunamas **32D** (5,9 g), kuris yra geltona alyva.

E. *2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-metoksikarbonil-6-nitrofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas*

32D (4,3 g) leidžiamas į redukcinio aminavimo reakciją su etilo 4-amino-2,2-dimetilbutanoato hidrochloridu pagal 5 bendrąjį būdą. Reakcijos mišinys maišomas 60 val. kambario temperatūroje, kad užtektų laiko aminoesteriui cikлізуotis į atitinkamą laktamą. Po apdorojimo negrynas produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 3:2 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **32E** (2,8 g), kuris yra geltona alyva.

F. *2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-metoksikarbonil-6-aminofenil)aminometil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas*

32E (2,8 g, 3,6 mmol) veikiamas alavo(II) chlorido dihidratu (3,2 g) etilacetate (200 ml) pagal 18 bendrąjį būdą. Negrynas produktas (3,5 g) buvo naudojamas be papildomo gryninimo.

G. 2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(7-metoksikarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

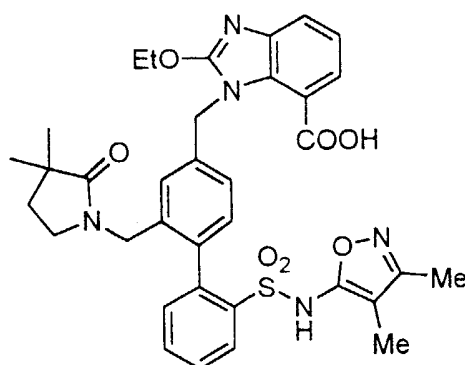
32F (1,5 g, 2,0 mmol), tetraetilortokarbonato (6 ml) ir acto rūgšties (0,15 ml) mišinys kaitinamas azoto atmosferoje 70 °C temperatūroje 2 val. Mišinys atšaldomas ir sukonzentruojamas, liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:2 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **32G** (0,80 g), kuris yra geltona alyva.

H. 2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(metoksikarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

32G (0,80 g) leidžiamas į sulfonamido deblokavimo reakciją, naudojant TBAF THF-e pagal 10 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 3:2 heksanus/acetoną, ir gaunama 0,55 g norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 101-103 °C (skyla); MS m/e 686 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,91 min (A metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

33 pavyzdys

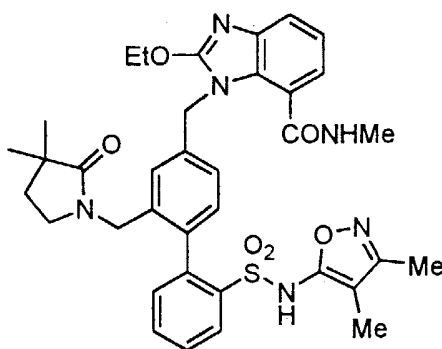
2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(karboksi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



32 (0,31 g) leidžiamas į esterio hidrolizės reakciją pagal 15 bendrąjį būdą. Išgryninus atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu, gaunamas norimas junginys (14 mg), kuris yra balta kieta medžiaga; MS m/e 672 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,61 min (A metodas); grynumas pagal HPLC 82 %.

34 pavyzdys

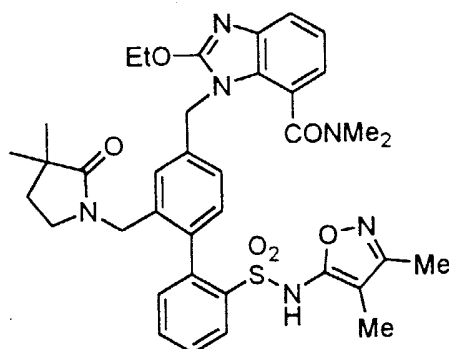
2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(N-metilkarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



33 (80 mg) leidžiamas į amido sudarymo reakciją pagal 12 bendrąjį būdą, amininiu komponentu naudojant metilaminą. Produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu: balta kieta medžiaga (7 mg); MS m/e 685 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,39 min (A metodas); grynumas pagal HPLC 81 %.

35 pavyzdys

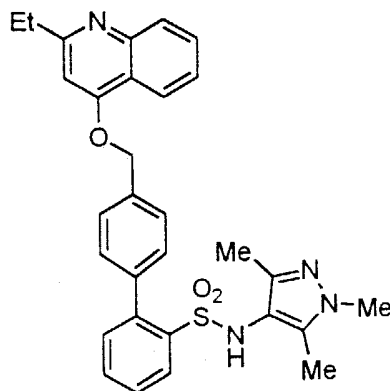
2'-[(3,3-Dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(N,N-dimetilkarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



33 (80 mg) leidžiamas į amido sudarymo reakciją pagal 12 bendrąjį būdą, amininiu komponentu naudojant dimetilaminą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (6 mg); MS m/e 699 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,46 min (A metodas); grynumas pagal HPLC 66 % [priemaišos (34 %) yra atitinkamas imidazolin-2-onas].

36 pavyzdys

4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oksimetil]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-[(4-Bromfenil)metoksi]-2-etilchinolinas

2-Etil-4-chinolinas (1,0 g, 5,8 mmol), 4-brombenzilo bromido (1,7 g, 6,9 mmol), kalio karbonato (1,6 g, 11,6 mmol) ir DMF (10 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Pridedama etilacetato (100 ml), mišinys plaunamas keturis kartus vandeniu, po to vieną kartą sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas, o liekana

trinama su 1:1 heksanais/etilacetatu; gaunama 1,6 g **36A**, kuris yra balta kieta medžiaga.

B. 4-[(2-Etilchinolin-4-il)oksimetil]-N-(tret-butil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

36A (1,5 g, 4,4 mmol) ir [2-(N-tret-butilsulfamoil)fenil]boro rūgšties (2,3 g, 8,7 mmol) mišinys leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **36B** (1,8 g), kuris yra geltona kieta medžiaga.

C. 4-[(2-Etilchinolin-4-il)oksimetil]-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

36B (1,8 g, 3,8 mmol) tirpalas 4 ml dichlormetano ir 8 ml TFA maišomi kambario temperatūroje 14 val., po to virinama su grįžtamu šaldytuvu 8 val. Tirpiklis nugarinamas, o liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandeninio rūgščiojo natrio karbonato. Organiniame sluoksnyje lieka nedidelis kiekis kietų nuosėdų. Organinis sluoksnis plaunamas du kartus vandeniu, po to sukonzentruojamas. Negryną produktą perkristalinus iš 1:1 tolueno/etilacetato, gaunamas **36C** (1,2 g), kuris yra geltona kieta medžiaga.

D. 4-[(2-Etilchinolin-4-il)oksimetil]-[1.1'-bifenil]-2-sulfonrūgštis

36C (1,1 g, 2,7 mmol) suspensija 25 ml acetonitrilo veikama 0 °C temperatūroje nitrozonio tetrafluorboratu (370 g, 3,2 mmol). Po 30 min. mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma kambario temperatūroje 4 val. Sukonzentravus mišinį, gaunamas **36D** (1,2 g), kuris yra negryna balta kieta medžiaga.

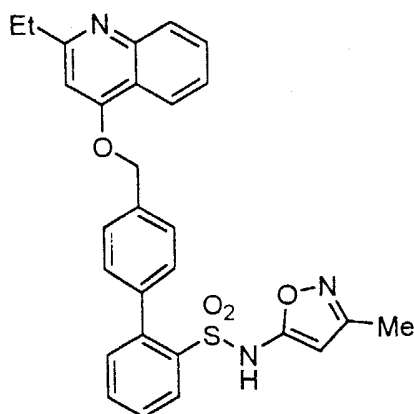
E. 4-[(2-Etilchinolin-4-il)oksimetil]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

36D (100 mg, 0,24 mmol) suspensija tionilo chloride (4 ml) veikama DMF (10 µl). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 45 min., po to tirpiklis nugarinamas. Liekana du kartus tirpinama toluene ir nugarinama iki sausos liekanos. Pridedama piridino (2,5 ml) ir 4-amino-1,3,5-trimetilpirazolo

(90 mg, 0,72 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 14 val., po to nugarinamas tirpiklis. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (eliuentas – 100:1 chloroformas/metanolis), po to plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu (eliuentas – 1:1 heksanai/acetonas) ir gaunamas norimas junginys (24 mg), kuris yra amorfinė balta kieta medžiaga: lyd. temp. 212-215 °C (skykla); MS m/e 527 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,18 min (C metodas); grynumas pagal HPLC 94 %.

37 pavyzdys

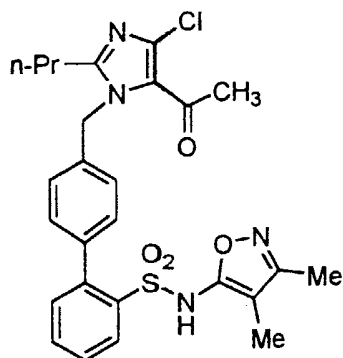
4'-[(2-Etilchinolin-4-il)oksimetil]-N-(3-metilizoksazol-5-il)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



Produkto **36D** (370 mg, 0,88 mmol) suspensija apdorojama pagal 36 pavyzdžio E stadijoje naudotą metodiką, amininį komponentą pakeičiant į 5-amino-3-metilizoksazolą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (8 mg), kuris yra amorfinė gelsvai ruda kieta medžiaga: MS m/e 500 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,32 min (A metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

38 pavyzdys

4'-[(5-Acetil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 5-(1-Hidroksietil)-2-n-propil-4-chlorimidazolas

Į 2-n-propil-4-chlorimidazol-5-karboksialdehido (Watson, S.P. *Synth. comm.*, **1992**, 22, 2971-2977) (1,5 g, 8,7 mmol) tirpalą THF (50 ml) 0 °C temperatūroje sulašinamas metilmagnio bromidās (8,7 ml 3,0 M tirpalo eteryje). Pabaigus lašinti, mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 2 val. Mišinys vėl atšaldomas iki 0 °C ir skaldomas, pridedant 1N hidrochlorido rūgštis. Mišinys pašarminamas iki pH 8-9, pridedant vandeninio dikalio hidrofosfato tirpalo, po to įpilama etilacetato. Etilacetato sluoksnis ir jame esančios kietos nuosėdos surenkamos ir, nugarinus tirpiklį, gaunamas **38A** (1,6 g), kuris yra gelsva kieta medžiaga.

B. 5-Acetil-4-chlor-2-n-propilimidazolas

38A (1,6 g), aktyvuoto mangano dioksido (5,7 g) ir dioksano (20 ml) mišinys šildomas 55 °C temperatūroje 48 val. Mišinys atšaldomas, nufiltruojamas per celitą, medžiaga ant filtro perplaunama dichlormetanu. Sumaišyti filtratai nugarinami ir liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą. Produktas dar kartą gryninamas, trinant su 9:1 heksanais/etilacetatu, ir gaunama 0,6 g **38B**, kuris yra oranžinė kieta medžiaga.

C. 4'-[(5-Acetil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

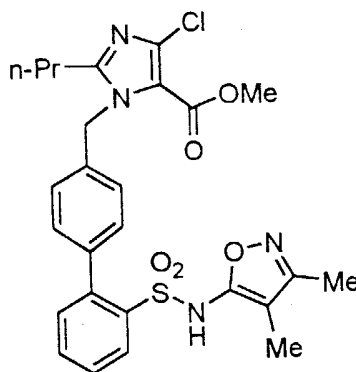
38B (148 mg, 0,79 mmol) alkilinamas **P19** (300 mg, 0,53 mmol) pagal 22 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **38C** (89 mg), kuris yra geltona alyva.

D. 4'-[(5-Acetil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

38C (60 mg) deblokavimas pagal 8 bendrąjį būdą, po to gryninimas plonasluoksne chromatografija, eliuentu naudojant heksanus/acetoną, duoda norimą junginį (24 mg), kuris yra balta kieta medžiaga: MS m/e 528 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,75 min (A metodas); grynumas pagal HPLC 98 %.

39 pavyzdys

4'-[(5-Metoksikarbonil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(5-Formil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P19 (300 mg) buvo naudojamas 2-n-propil-4-chlorimidazol-5-karboksialdehidui alkilinti pagal 22 bendrąjį būdą. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 4:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **39A** (200 mg), kuris yra geltona alyva.

B. 4'-[(5-Karboksi-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-trimetilsiloksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

39A (90 mg, 0,14 mmol) ir sulfamo rūgšties (20 mg, 0,21 mmol) mišinį 1:1 THF/vandenyje (8 ml) 0 °C temperatūroje pridedama natrio chlorito (19 mg, 0,21 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., po to pridedama sotaus kalio rūgščiojo sulfato tirpalo. Vandeninis sluoksnis

ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, po to džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas **39B** (62 mg), kuris yra geltona alyva.

C. 4'-[(5-Karboksi-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

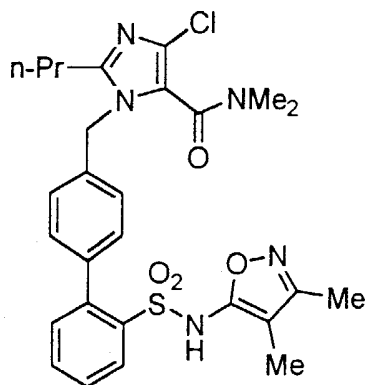
39B (62 mg) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą, vietoj alkoholio kotirpikliu naudojant vandenį. Negrynintas **39C** (54 mg) yra geltona alyva.

D. 4'-[(5-Metoksikarbonil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

39C (54 mg) leidžiamas į esterio sudarymo reakciją pagal 20 bendrąjį būdą. Po atvirkštinių fazių HPLC gaunamas norimas junginys (9 mg), kuris yra balta kieta medžiaga: MS m/e 544 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,94 min (A metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

40 pavyzdys

4'-[(5-(N,N-dimetilkarbamoil)-2-n-propil-4-etilimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(5-Etoksikarbonil-2-n-propil-4-etilimidazol-1-il)-metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-(2-metoksietoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Etilo 2-n-propil-4-etilimidazol-5-karboksilatas (94 mg, 0,45 mmol) alkilinamas **P18** (380 mg, 0,37 mmol) pagal 22 bendrąjį būdą ir gaunamas

negrynas **40A**, kuris yra N-1 ir N-3 regiomerinių alkilavimo produktų 3:1 mišinys.

B. 4'-[(5-Karboksi-2-n-propil-4-etilimidazol-1-il)-metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

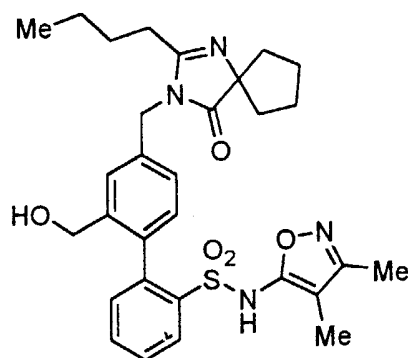
40A (0,45 g) tirpalas dioksane (3 ml) ir 6N hidrochlorido rūgštis (3 ml) kaitinami 70 °C temperatūroje 2 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pašarminamas (pH > 14), pridedant 45 % vandeninio kalio hidroksido tirpalo. Dar pridedama dioksano ir vandens, kad tirpalas pasidarytų skaidrus, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., po to kaitinamas 70 °C temperatūroje 3 val. Pridedant 6N hidrochlorido rūgšties ir kieto trinitro fosfato, parūgštinama iki pH 2-3, ir mišinys ekstrahuojamas trimis porcijomis etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir nugarinus gaunamas **40B** (0,33 g), kuris yra negryna alyva.

C. 4'-[(5-(N,N-dimetilkarbamoil)-2-n-propil-4-etilimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

40B (110 mg) leidžiamas į amido sudarymo reakciją pagal 12 bendrąjį būdą, amininiu komponentu naudojant dimetilaminą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (19 mg), kuris yra balta kietą medžiaga; MS m/e 550 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 19,54 min (B metodas); grynumas pagal HPLC 74 %. Priemaišos (34 %) yra izomerinis produktas, atsirandantis iš imidazolo N-3 alkilavimo A stadijoje (HPLC sulaikymo laikas 19,77 min.).

41 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-hidroksimetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-[(2-trimetilsililetoksi)metil]-2'-hidroksimetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

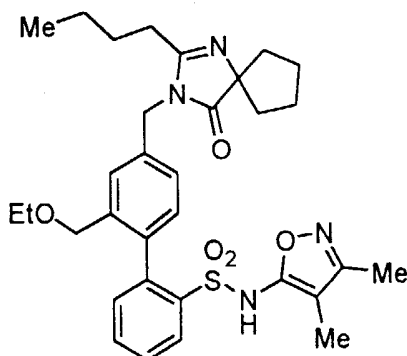
P14 (243 mg, 0,41 mmol) buvo naudojamas 2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-eno hidrochloridui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 1: heksanus/etilacetatą, buvo išskirtas **41A** (100 mg, 35 % išeiga), kuris yra gelsva alyva.

B. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-hidroksimetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

41A (100 mg, 0,14 mmol) deblokavimas pagal 8 bendrąjį būdą (etanolis) po chromatografijos per silikagelį (eliuentas – 96:4 metanolis/chloroformas) 46 % išeiga duoda norimą junginį, kuris yra balta kieta medžiaga: MS m/e 565 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,21 min (A metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

42 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-etoksimetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-[(2-metoksietoksi)metil]-2'-hidroksimetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į 5F (960 mg, 1,5 mmol) tirpalą 15 ml dichlormetano kambario temperatūroje pridedama trietilsilano (6 ml) ir TFA (6 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val., ir po to sukonzentruojamas. Liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama iš eilės vandeniniu natrio rūgščiuoju karbonatu, vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 100:2 dichlormetaną/metanolį, ir gaunamas **42A** (740 mg, 77 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga. $R_f = 0,13$, silikagelis, 100:5 dichlormetanas/metanolis.

B. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-[(2-metoksietoksi)metil]-2'-etoksimetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

42A (100 mg, 0,15 mmol), jodetano (960 mg, 6,1 mmol) ir sidabro(I) oksido (180 mg, 0,77 mmol) mišinys 0,7 ml DMF šildomas 40 °C temperatūroje 16 valandų. Dar pridedama jodetano (190 mg, 1,2 mmol) ir sidabro(I) oksido (71 mg, 0,31 mmol) ir reakcijos mišinys šildomas 40 °C temperatūroje dar 4 val. Mišinys praskiedžiamas 1:4 heksanais/etilacetatu ir po to plaunamas vandeniu ir sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eluentu naudojant 200:3 dichlormetaną/metanolį, ir gaunamas **42B** (51 mg, 49 %), kuris yra bespalvė dervos pavidalo medžiaga. $R_f = 0,35$, silikagelis, 100:5 dichlormetanas/metanolis.

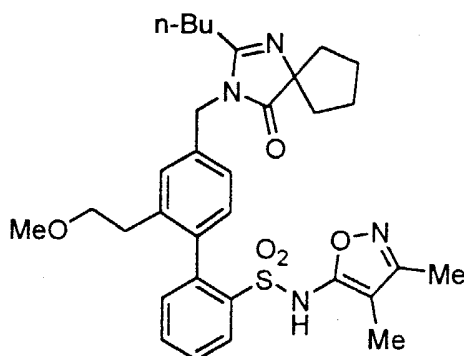
C. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-etoksimetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

42B (51 mg) buvo deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą ir po gryninimo preparatinės atvirkštinių fazių HPLC metodu 80 % išeiga gaunamas norimas junginys: balta kieta medžiaga; lyd. temp. 74-80 °C (amorfine); ^1H

BMR (CDCl₃) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7 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+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 18,22 min (E metodas); grynumas pagal HPLC >97 %.

43 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-[(2-metoksietoksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-metoksivinil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

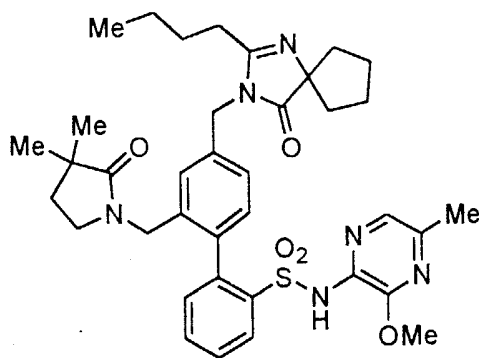
5F veikiamas metoksimetiltrifenilfosfonio bromidu pagal 27 pavyzdžio A stadijoje naudotą metodiką. Produktas (34 %) buvo gautas E ir Z izomerų mišinio pavidalu.

B. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-metoksietil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

43A (18 mg) veikiamas trietilsilanu ir TFA pagal 42 pavyzdžio B stadijoje aprašytą metodiką, ir gaunamas norimas junginys (6 mg, 45 %), kuris yra alyva: MS m/e 593 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 24,74 min (B metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

44 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoksi-5-metil-2-pirazinil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. *N*-(3-Metoksi-5-metil-2-pirazinil)-2-brombenzensulfonamidas

2-Amino-3-metoksi-5-metilpirazinas (1,50 g, 10,8 mmol; susintetintas pagal Bradbury, R.H., et al. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 996-1004) veikiamas 2-brombenzensulfonilchloridu (2,80 g, 11,0 mmol) pagal 25 pavyzdžio A stadijos metodiką. **44A** buvo rožinės spalvos kieta medžiaga, 2,0 g (52 %).

B. *N*-(3-Metoksi-5-metil-2-pirazinil)-*N*-[2-(trimetilsilil)etoksimetil]-2-brombenzensulfonamidas

44A (2,0 g) veikiamas 2-(trimetilsilil)etoksimetilchloridu (1,15 ml) pagal 25 pavyzdžio B stadijoje aprašytą metodiką. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 4:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **44B** (2,37 g, 86 %), kuris yra geltona alyva.

C. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(1,3-dioksolan-2-il)-*N*-[2-(trimetilsilil)etoksimetil]-*N*-(3-metoksi-5-metil-2-pirazinil)][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

5E (2,0 g, 4,6 mmol) tirpalas eteryje (45 ml) veikiamas -78°C temperatūroje *t*-butiličiu (1,7 M pentane, 5,9 ml, 10,1 mmol). Pamaišius -78°C temperatūroje 10 min., mišinys veikiamas trimetilboratu (1,3 ml, 11,5 mmol) ir po to leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Mišinys sukcentruojamas ir liekana du kartus aceotropiškai džiovinama su metanoliumi; gaunama gelsva kieta medžiaga (3,5 g).

Ši negryninta kieta medžiaga leidžiama į Suzuki kopuliavimo reakciją su **44B** (2,37 g) pagal 1 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, gaunama 1,45 g **44C** (39 %), kuris yra geltona alyva.

D. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3-metoksi-5-metil-2-pirazinil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

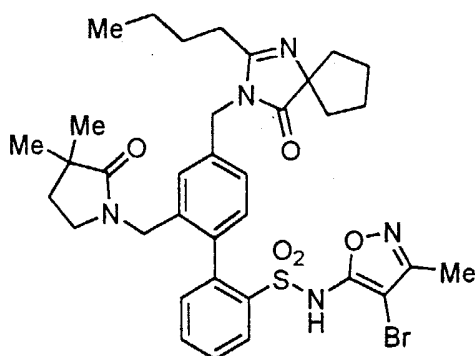
44C (1,45 g, 1,9 mmol) veikiamas 2M sulfato rūgštimi (11 ml) ir etanoliu kambario temperatūroje 6 val. Pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato (galutinis pH 7) ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas negrynas **44D** (0,91 g), kuris yra nevisai balta kieta medžiaga.

E. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoksi-5-metil-2-pirazinil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

44D (0,91 g) veikiamas etilo 4-amino-2,2-dimetilbutanoato hidrochloridu pagal 5 bendrąjį būdą. Išgryninus liekaną chromatografuojant per silikagelį, eluentu naudojant 1:3 heksanus/etilacetatą, gaunamas norimas junginys (230 mg, 18 % per dvi stadijas), kuris yra geltona kieta medžiaga: MS m/e 687 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,58 min. (A metodas); grynumas pagal HPLC 95 %.

45 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. N-(2-metoksietoksimetil)-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2-brombenzensulfonamidas

25A (10,0 g, 31,5 mmol) veikiamas MEM chloridu pagal 25 pavyzdžio B stadijos metodiką. Negrynta liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 4,8 g **45A** (38 %), kuris yra geltona alyva.

B. [2-[[[(3-Metil-5-izoksazolil)](2-metoksietoksi)metil]amino]sulfonil]-fenil]boro rūgštis

Į 0,2 M **45A** (4,8 g, 12 mmol) tirpalą THF -90°C temperatūroje per 5 min. įlašinama n-butilličio (1,35 M tirpalas heksanuose, 9,7 ml, 13 mmol). Po 10 min. pridedama trimetilborato (1,6 ml, 14 mmol), mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 30 min. Mišinys atšaldomas iki 0°C ir veikiamas 21 ml 3N hidrochlorido rūgšties, po to per 30 min. leidžiama jam sušilti iki kambario temperatūros. Pridedama sotaus NaCl tirpalo ir mišinys ekstrahuojamas dichlormetanu. Sumaišyti ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas **45B** (5,3 g), kuris yra geltona alyva.

C. 4'-[2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(2-metoksietoksimetil)-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2'-formil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

45B (4,5 g) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją su **5E** pagal 1 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 1:2 heksanus/etilacetatą, gaunamas **45C** (1,30 g, 17 %), kuris yra geltona alyva.

D. 4'-[2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoksazolil)-N-[2-(metoksietoksi)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

45C (420 mg, 0,66 mmol) veikiamas etilo 4-amino-2,2-dimetilbutanoato hidrochloridu ir natrio cianoborhidridu, naudojant metodiką, panašią į aprašytą 8 pavyzdžio B stadijoje. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:3 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **45D** (150 mg), kuris yra geltona alyva.

E. 4'-[2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

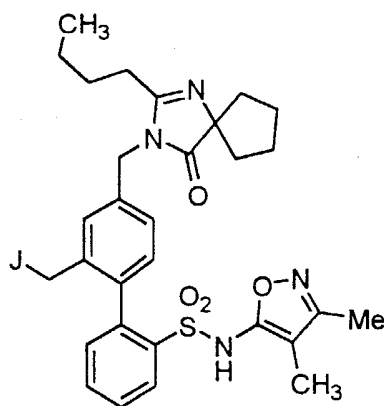
45D (110 mg) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 95:5 chloroformą/metanolį, ir gaunamas **45E** (50 mg), kuris yra balta kieta medžiaga.

F. 4'-[2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

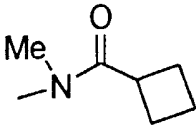
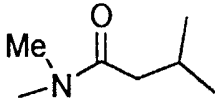
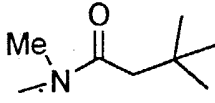
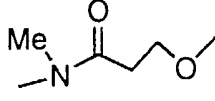
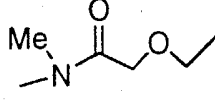
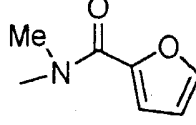
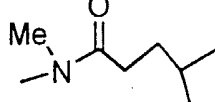
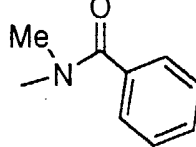
45E (33 mg) brominamas naudojant NBS pagal 26 pavyzdyje naudotą metodiką. Išgryninus liekaną preparatinės TLC metodu, gaunamas norimas junginys (4 mg), kuris yra balti milteliai: MS m/e 724, 726 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,53 min. (A metodas); grynumas pagal HPLC 98 %.

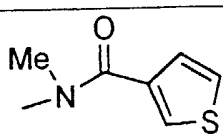
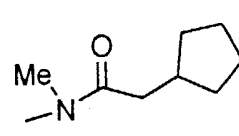
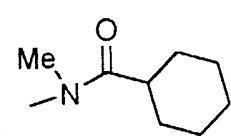
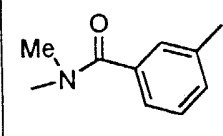
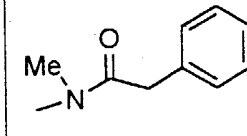
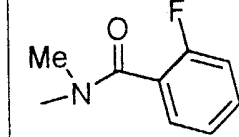
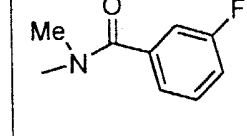
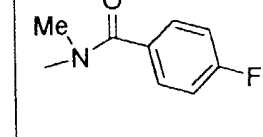
46-97 pavyzdžiai

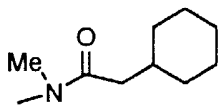
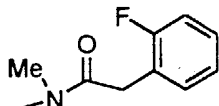
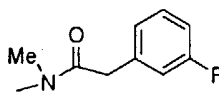
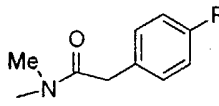
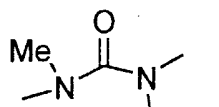
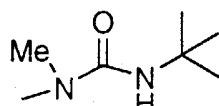
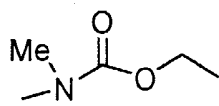
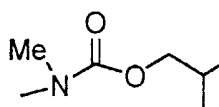
Toliau duodami **46-97** junginiai buvo pagaminti suderintosios chemijos tirpalų fazės metodu, naudojant **2I** ir atitinkamą karboksirūgštį esant diizopropilkarbodiimido. Produktai buvo išgryninti jonų mainų chromatografija pagal bendrąjį būdą. HPLC sulaikymo laikai nustatyti naudojant HPLC C būdą.

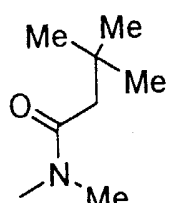
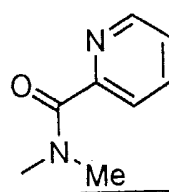
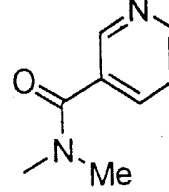
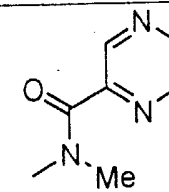
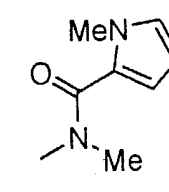
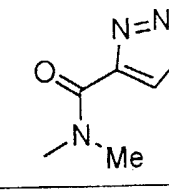
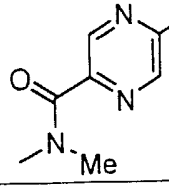


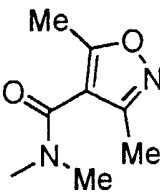
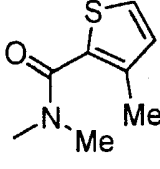
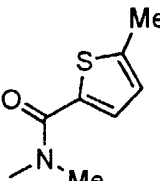
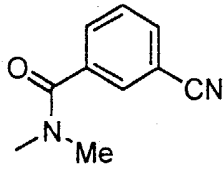
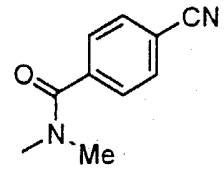
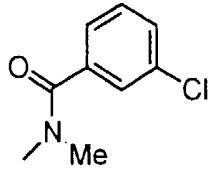
Pvz. Nr.	Junginio pavadinimas	J	HPLC sulaikymo laikas (min.)	MSGMS m/z [MH ⁺]
46	4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(formilmetilamino)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas		3,23	606
47	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilpropanamidas		3,28	634
48	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklopropankarboksamidas		3,33	646
49	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,2-dimetilpropanamidas		3,41	648
50	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbutanamidas		3,45	648
51	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoksi-N-metilacetamidas		3,29	650
52	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-4-pentinamidas		3,32	658

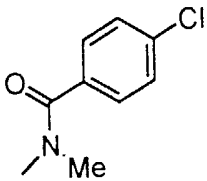
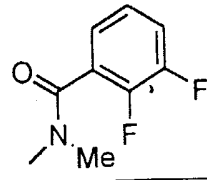
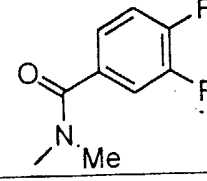
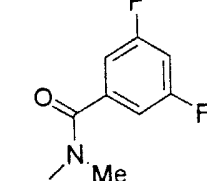
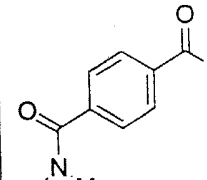
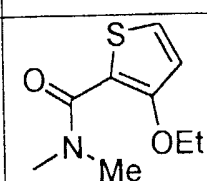
53	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklobutankarboksamidas		3,50	660
54	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbutanamidas		3,57	662
55	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,2,2-trimetilpropanamidas		3,80	662
56	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-metoksi-N-metilpropanamidas		3,38	664
57	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-etoksi-N-metilacetamidas		3,25	664
58	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-furankarboksamidas		3,30	672
59	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,4-dimetilpentanamidas		3,95	676
60	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzamidas		3,66	682

61	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-tiofenkarboksamidas		3,59	688
62	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklopentanacetamidas		3,82	688
63	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilcikloheksankarboksamidas		3,76	688
64	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbenzamidas		3,82	696
65	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzenacetamidas		3,78	696
66	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluor-N-metilbenzamidas		3,46	700
67	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluor-N-metilbenzamidas		3,53	700
68	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluor-N-metilbenzamidas		3,72	700

69	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilcikloheksanacetamidas		3,96	702
70	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluor-N-metilbenzenacetamidas		3,79	714
71	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluor-N-metilbenzenacetamidas		3,82	714
72	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluor-N-metilbenzenacetamidas		3,82	714
73	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,N',N'-trimetilkarbamidas		3,44	649
74	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-metilkarbamidas		3,74	677
75	[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties etilo esteris		3,69	650
76	[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties 2-metilpropilo esteris		4,01	678

77	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,3-trimetilbutanamidas		3,85	676
78	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-piridinkarboksamidas		3,33	683
79	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridinkarboksamidas		3,16	683
80	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridinkarboksamidas		3,27	684
81	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,1-dimetil-1H-pirol-2-karboksamidas		3,64	685
82	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-1,2,3-tiadiazol-4-karboksamidas		3,36	690
83	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-pirazinkarboksamidas		3,37	698

84	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,5-trimetil-4-izoksazolkarboksamidas		3,42	701
85	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetil-2-tiofenkarboksamidas		3,66	702
86	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-tiofenkarboksamidas		3,72	702
87	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-ciano-N-metilbenzamididas		3,45	707
88	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-ciano-N-metilbenzamididas		3,49	707
89	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoksi-N-metilbenzamididas		3,63	712
90	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-chlor-N-metilbenzamididas		3,77	717
91	N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-chlor-N-metilbenzamididas		3,84	717

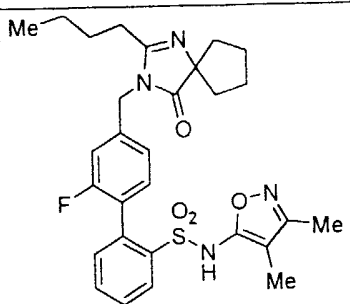
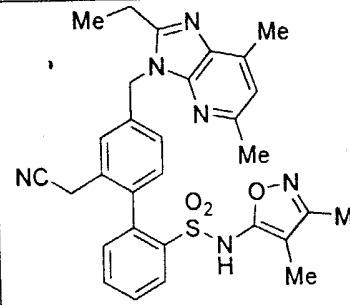
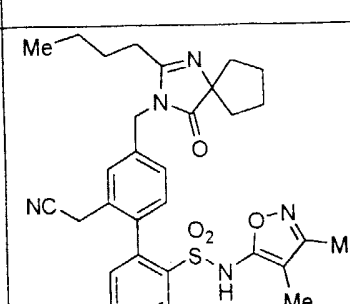
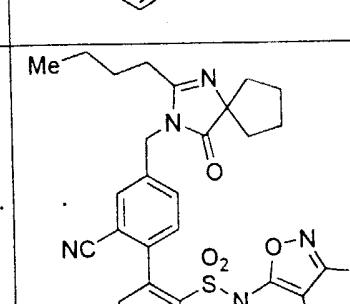
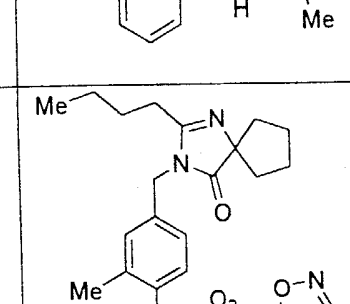
92	N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-chlor-N-metilbenzamidaz		3,87	717
93	N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2,3-difluor-N-metilbenzamidaz		3,66	718
94	N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3,4-difluor-N-metilbenzamidaz		3,76	718
95	N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3,5-difluor-N-metilbenzamidaz		3,76	718
96	4-Acetil-N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzamidaz		3,48	724
97	N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-etoksi-N-metil-2-tiofenkarboksamidaz		3,63	732

Toliau duodami pavyzdžiai buvo susintetinti derinant bendruosius būdus.

P a v y z d y s	Formulė	Pavadinimas	Pra- dinė me- džia -ga	Ben- dras nau- do- tas bū- das (iš- ei- ga, %)	M/z (MH)	Gry- nu- mas pa- gal HP LC, %	HP LC su- lai- ky- mo lai- kas, min. (mė- to- das)
98		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]-non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4,7(32)	535	>98	15,00 (I)
99		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]-non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(propilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	123	24 (67)	656	98	14,58 (E)
100		N-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-okso-pentil)-L-valino metilo esteris	P17	5,6 (16); 9(60)	556	>98	16,27 (F)
101		N-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-okso-pentil)-L-valino metilo esteris	100	15 (40)	542	>98	13,55 (F)

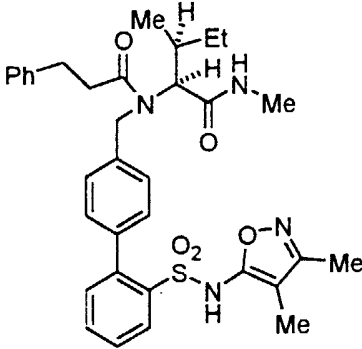
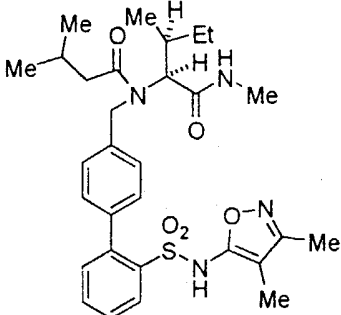
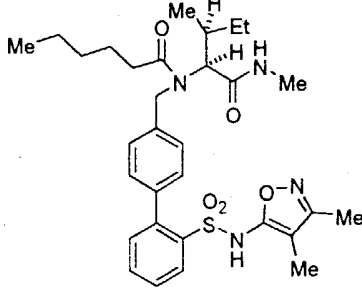
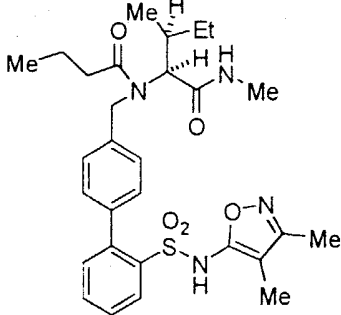
102		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-propil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	5C	4(65); 19,1 (70); 5(36); 9(50)	646	97	7,92 (E)
103		N-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,3-trimetilbutanamidas	2G	4(32); 7,6 (80)	657	>98	25,45 (B)
104		N ² -[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N ² -(1-oksoptil)-L-valinamidas	101	12, NH ₃ (70)	541	98	11,39 (B)
105		N ² -[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksoptil)-L-valinamidas	101	12, MeNH ₂ (67)	555	98	11,27 (F)
106		N ² -[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N ² -(1-oksoptil)-L-valinamidas	101	12, Me ₂ NH (12)	569	94	12,28 (F)

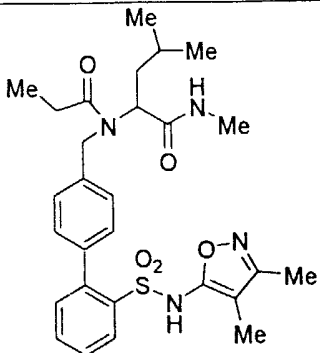
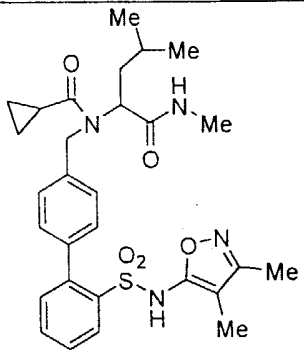
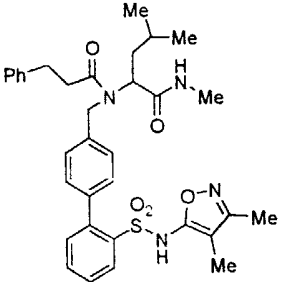
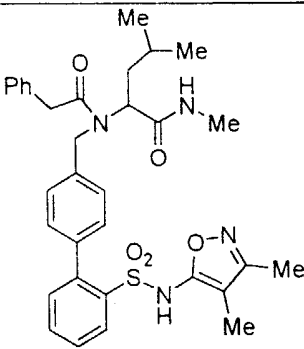
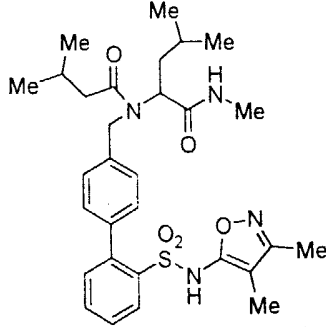
107		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[[[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P4	3(90); 4(37); 5(56); 8, EtOH (31)	646	>99	3,46 (A)
108		4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksirūgštis	110	15(62)	578	95	3,16 (A)
109		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P9	4(60); 10(90)	603	94	2,33 (D)
110		4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksirūgštis metilo esteris	met- ilo 2- brom -5- metil- ben- zoa- tas	13,4 (61); 1(50); 5(56); 8, MeOH (34)	593	96	3,42 (A)
111		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P2	4(53); 7(58)	579	>98	16,26 (E)

112		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-fluor[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P11	4(82); 7(85)	553	>99	25,90 (B)
113		2'-(Cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P12	16, 3, 4 (35); 8, EtOH (81)	555	97	3,16 (A)
114		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P12	16, 3, 4 (35); 8, EtOH (52)	574	96	3,36 (A)
115		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P3	3(88); 4(45); 10(40)	510	>97	3,31 (C)
116		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P7	11(83); 2(87); 4(70); 1(35); 7(20)	549	38	27,21 (B)

117		2'-Ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P3	3(88); 4(45); 10(38)	541	98	3,10 (A)
118		N²-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N²-(1-okso-5-pentil)-L-valinamidas	P15	5(39); 6(92); 10(30)	569	>99	2,15 (H)
119		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-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-sulfonamidas	P4	3(90); 4(49); 5(83); 10(15)	627	89	3,10 (A)
120		N-[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]benzenacetamidas	122	6(27)	668	97	14,97 (I)
121		N-[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-3,3-dimetilbutanamidas	122	6(36)	648	>98	16,38 (I)

122		2'-Amino-4'-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	123	18(75)	550	>98	8,39 (I)
123		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-nitro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P22	7(93)	580	>98	11,17 (I)
124		N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N²-(1-oksopropil)-L-izoleucinamidas	P16	5(85); 6,10 (62)	541	96	1,00 (G)
125		N²-Ciklopropil-karbonil-N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamidas	P16	5(85); 6,10 (62)	553	96	1,09 (G)

126		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-3-fenilpropil)-L-izoleucinamidas	P16	5(85); 6,10 (64)	617	95	1,63 (G)
127		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(3-metil-1-oksobutil)-L-izoleucinamidas	P16	5(85); 6,10 (58)	569	98	1,47 (G)
128		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksoheksil)-L-izoleucinamidas	P16	5(85); 6,10 (75)	583	98	1,74 (G)
129		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksobutil)-L-izoleucinamidas	P16	5(85); 6,10 (62)	555	95	1,31 (G)

130		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-3-fenilpropil)-L-leucinamidas	P16	5(83); 6,10 (75)	541	90	1,01 (G)
131		N ² -Ciklopropil-karbonil)-N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-leucinamidas	P16	5(83); 6,10 (79)	553	95	1,11 (G)
132		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-3-fenilpropil)-L-leucinamidas	P16	5(83); 6,10 (20)	617	95	1,08 (G)
133		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(fenilacetil)-L-leucinamidas	P16	5(83); 6,10 (20)	603	95	1,68 (G)
134		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(3-metil-1-okso-3-fenilpropil)-L-leucinamidas	P16	5(83); 6,10 (62)	569	90	1,51 (G)

135		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksoheksil)-L-leucinamidas	P16	5(83); 6,10 (47)	583	97	1,76 (G)
136		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksobutil)-L-leucinamidas	P16	5(83); 6,10 (64)	555	94	1,29 (G)
137		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksopropil)-L-valinamidas	P16	5(89); 6,10 (39)	527	90	0,73 (G)
138		N ² -Ciklopropil-karbonil)-N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N²-(1-okso-3-fenilpropil)-L-valinamidas	P16	5(89); 6,10 (66)	539	98	0,89 (G)
139		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonyl][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-3-fenilpropil)-L-valinamidas	P16	5(89); 6,10 (6)	603	95	1,63 (G)

140		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(fenilacetil)-L-valinamidas	P16	5(89); 6,10 (54)	589	93	1,53 (G)
141		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(3-metil-1-oksobutil)-L-valinamidas	P16	5(89); 6,10 (45)	555	98	1,37 (G)
142		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksoheksil)-L-valinamidas	P16	5(89); 6,10 (61)	569	98	1,58 (G)
143		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-oksobutil)-L-valinamidas	P16	5(89); 6,10 (43)	541	98	1,65 (G)
144		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N ² -(1-oksoptil)-L-valinamidas	P17	5(87); 6(93); 9(65); 15 (85); 12(65)	569	>97	12,94 (F)

150		N-metil-4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksamidas	108	12(93)	592	99	3,17 (A)
151		N-(3,4)-dimetil-5-izoksazolil-4'-[[[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(metoksimetil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P2	11(87); 3(38); 8(42)	577	>98	11,58 (E)
152		N-(3,4)-dimetil-5-izoksazolil-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P13	4(20); 7(27)	508	>98	22,83 (B)
153		N-(3,4)-dimetil-5-izoksazolil-4'-[[[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P13	21(60); 7(20)	547	>98	23,29 (B)
154		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(metoksimetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-5-pentil)-L-valinamidas	P20	5(90); 6(90); 7(42)	599	>98	12,71 12,95 (F), migu oja dias- tereo- merai

155		N-(3,4)-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazoli)metil]-2'-(hidroksimetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P14	21(29); 8, EtOH (32)	563	>98	2,99 (A)
156		2'-Chlor-N-(3,4)-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P10	4, 8(33)	553	97	1,69 (D)
157		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-fluor[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-pentil)-L-valinamidas	P8	5(30); 6(34); 7(45)	573	>98	30,02 (B)
158		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(fenoksimetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	42A	3(70); 22(68); 7(76)	641	94	19,91 (I)
159		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(1H-pirazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-pentil)-L-valinamidas	P1	5(77); 6(92); 3(99); 4(69); 23(18)	635	95	4,08 (A)

160		N²-(ciklopropil-karbonil)-N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonyl] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamidas	P16	5(85); 6,10(28))	553	88	2,58 (D)
161		N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonyl] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N²-(1-oksobutil)-L-valinamidas	P16	5(85); 6,10(33))	555	93	2,82 (D)
162		N²-(ciklopropil-karbonil)-N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonyl]-2-(metoksimetil) [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamidas	P2	5(50); 6,8, EtOH (56)	597	>98	2,50, 2,63 (D) migr oja dias- tereo- merai
163		N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonyl]-2-(metoksimetil) [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N²-(1-oksobutil)-L-valinamidas	P2	5(50); 6,8, EtOH (59)	599	96	2,92, 3,02 (D) migr oja dias- tereo- merai
164		N²-[[2-chlor-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonyl] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N²-(1-oksoptil)-L-valinamidas	P5	5(69); 6,10 (50)	590	96	3,03 (D)

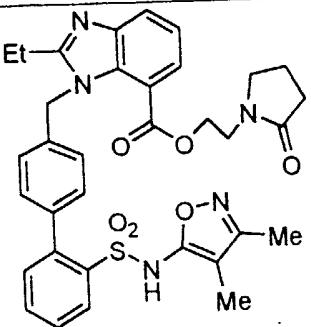
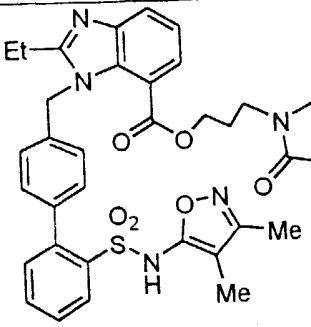
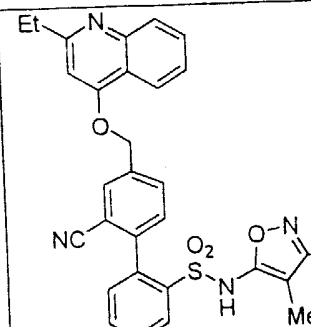
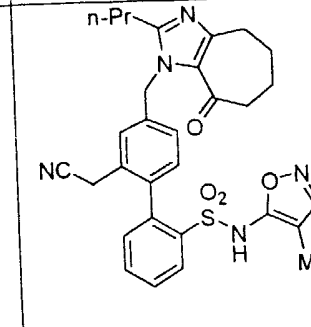
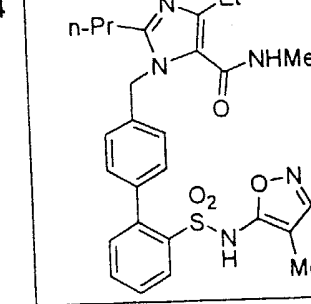
165		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil]-2-(trifluormetil) [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-pentil)-L-valinamidas	P6	5(80); 6,10 (83)	623	95	2,93, 3,05 (D) migru oja dias- tereo- merai
166		N ² -(ciklobutil-karbonil)-N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamidas	P16	5(85); 6,10 (35)	553	98	2,82 (D)
167		1-[[2-Chlor-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksirūgštis	P10	22(60); 8, EtOH (90); 15(99)	558	>98	3,04 (A)
168		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(metilsulfonil) amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	122	24(25)	628	>98	11,48 (E)
169		(S)-N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(4-metil-1-piperazinil) karbonil]propil]-pentanamidas	101	12(43)	624	>98	28,26 (B)

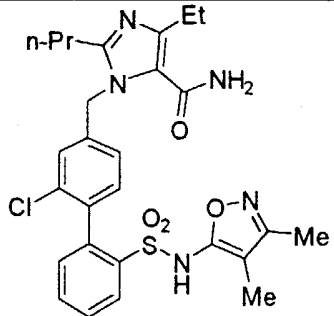
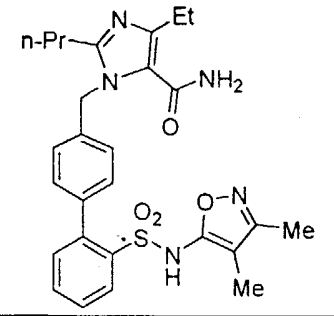
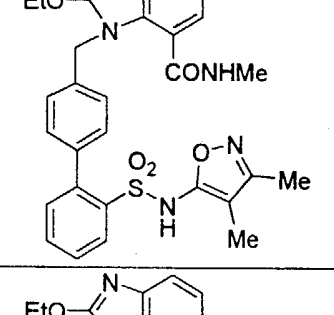
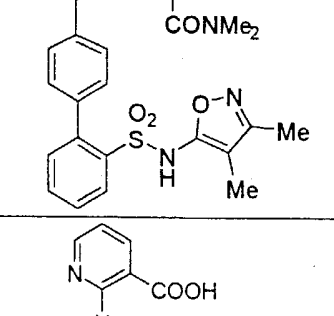
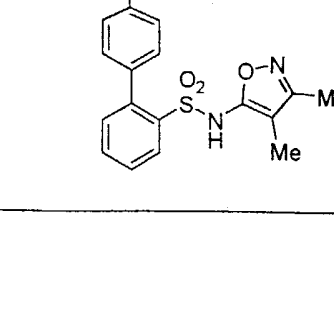
170		(S)-N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil) karbonil]propil] pentanamidas	101	12(30)	609	>98	34,45 (B)
171		N-(3,3-dimetilbutil)-N'-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N^2-(1-okso-pentil)-L-valinamidas	101	12(38)	625	>98	33,97 (B)
172		N^2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N^2-(1-okso-pentil)-L-valinamidas	101	12(38)	649	>98	32,90 (B)
173		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(metiletoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	42A	2(67); 4(51); 7(62)	607	97	13,59 (E)
174		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(propoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	42A	2(67); 4(49); 7(68)	607	>97	20,61 (E)

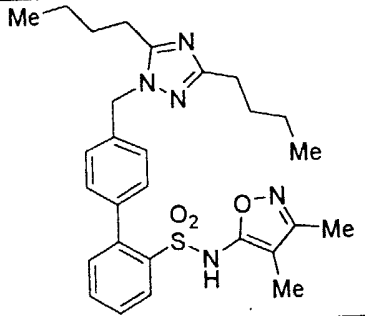
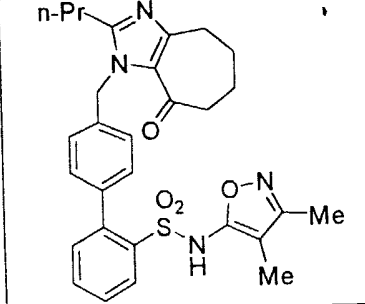
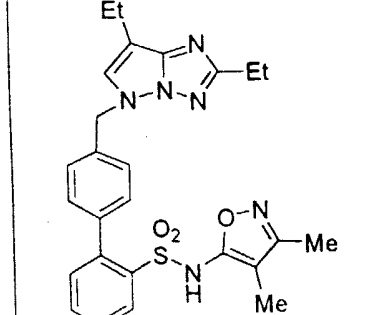
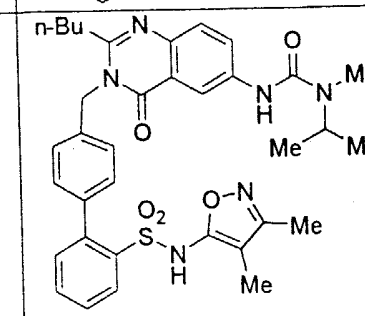
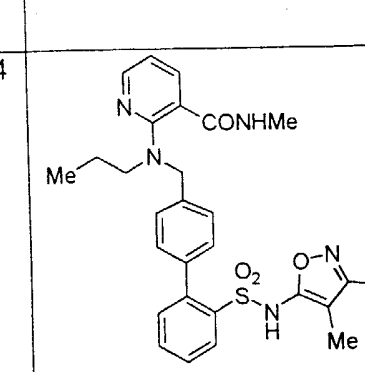
175		4-Chlor-1-[[2'- [[[(3,4-dimetil-5- izoksazoliil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4- il]metil]-2-propil- 1H-imidazol-5- karboksamidas	P19	22(87); 25(47); 8, H ₂ O (99); 12(35)	529	>98	3,69 (A)
176		N-(3,4-dimetil-5- izoksazoliil)-2'- fluor-4'- [[1,4,5,6,7,8- heksahidro-8- okso-2-propil-1- cikloheptimidazo liil]metil][1,1'- bifenil]-2- sulfonamidas	P8	21(15); 7(16)	551	>98	5,78 (J)
177		4'-[(2-Butil-4- okso-1,3- diazaspiro[4,4] non-1-en-3- il]metil]-2'-[(1,2- dihidro-2-okso- 1-piridinil)metil]- N-(3,4-dimetil-5- izoksazoliil)[1,1'- bifenil]-2- sulfonamidas	42A	2(67); 4(72); 7(21)	642	>97	13,59 (E)
178		4'-[(2-Butil-4- okso-1,3- diazaspiro[4,4] non-1-en-3- il]metil]-N-(3,4- dimetil-5- izoksazoliil)-2'- (1H-pirazol-1- ilmetil)[1,1'- bifenil]-2- sulfonamidas	P1	3(98); 4,11(35); 3,4,7(1 3)	615	97	3,42 (A)
179		2-Butil-4-chlor- 1-[[2'-[[[(3,4- dimetil-5- izoksazoliil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4- il]metil]-1H- imidazol-5- karboksamidas	P19	22(43); 25; 8, H ₂ O; 12(19)	543	94	3,82 (A)

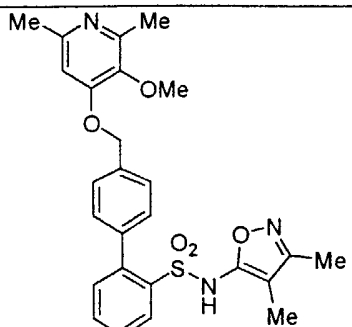
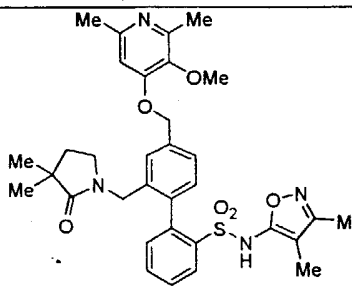
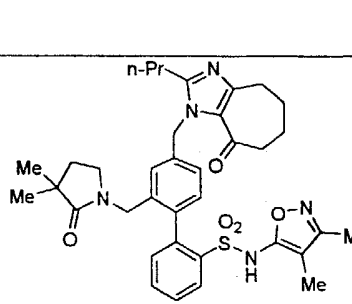
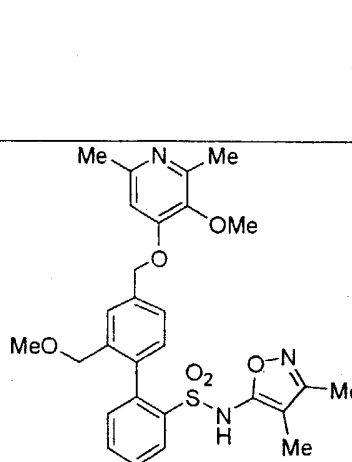
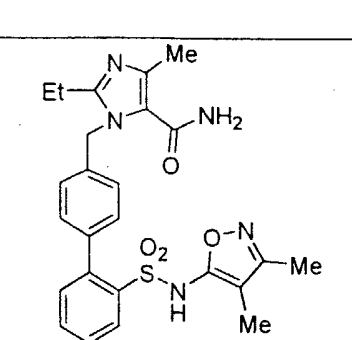
180		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-metil-4-chinolinil)oksi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4(79); 8, EtOH (26)	500	98	22,4 (B)
181		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4(49); 8, EtOH (30)	514	93	23,25 (B)
182		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4-chinolinil)oksi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4(79); 8, EtOH (3)	518	93	3,49 (A)
183		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-propil-4-chinolinil)oksi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4(47); 8, EtOH (20)	528	97	3,50 (A)
184		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dimetil-7-oksopirido[2,3-d]pirimidin-8-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4(79); 8, EtOH (20)	518	>98	3,05 (A)

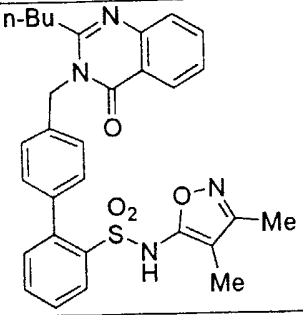
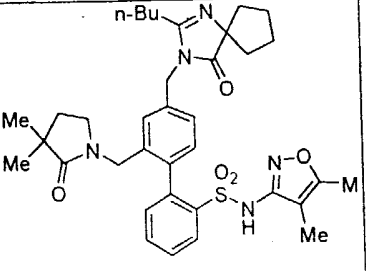
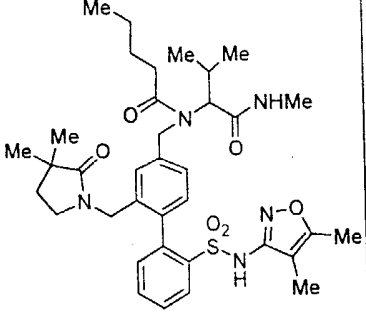
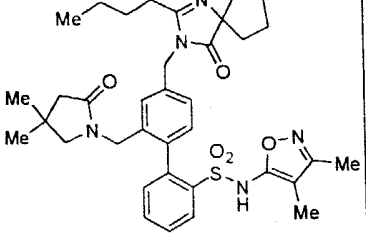
185		4'-[[[(2-Etil-4-chinolinil)oksi]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4(20); 8, EtOH (33)	639	93	3,43 (A)
186		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4(63); 8, EtOH (8)	643	92	3,79 (C)
187		3-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-N-metil-3H-benzimidazol-4-karboksamidas	31	12(12)	544	92	2,80 (A)
188		1-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties fenilmetilo esteris	31	20(55)	621	96	3,95 (C)
189		1-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 2-feniletilo esteris	31	20(12)	635	>98	4,03 (C)

190		1-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 2-(2-okso-1-pirolidinil)etilo esteris	31	20(45)	642	>98	3,15 (C)
191		1-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 3-(2-okso-1-pirolidinil)propilo esteris	31	20(30)	656	>98	3,21 (C)
192		2'-Ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi] metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P3	3,4 (59); 10(60)	539	>98	3,01 (C)
193		2'-(Cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazoliil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P12	16, 3 (73); 21 (46); 8, EtOH (16)	572	96	2,95 (A)
194		3-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-N-metil-2-propil-3H-imidazol-4-karboksamidas	40B	12, MeNH ₂ (12)	536	>98	2,88 (C)

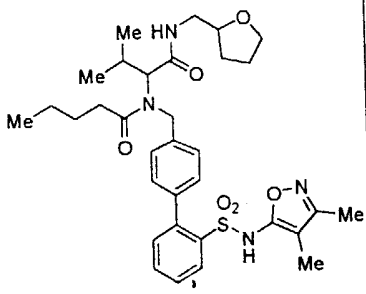
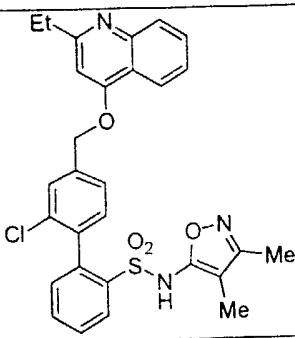
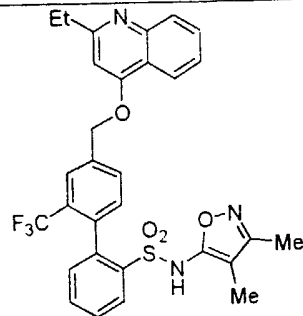
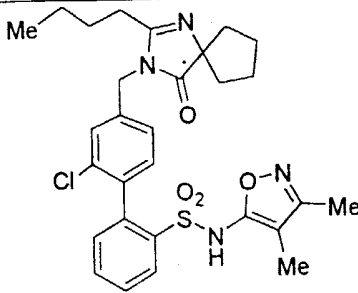
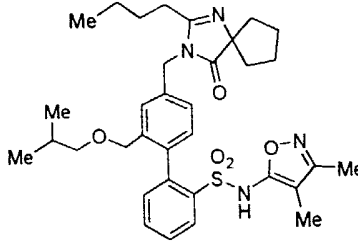
195		1-[[[2-Chlor-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamidas	167	12, NH ₃ (17)	557	>98	3,08 (A)
196		3-[[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amin o]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-2-propil-3H-imidazol-4-karboksamidas	40B	12, NH ₃ (16)	522	>98	2,79 (C)
197		3-[[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoksi-N-metil-3H-benzimidazol-4-karboksamidas	29	12, MeNH ₂ (32)	560	>98	3,31 (A)
198		3-[[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoksi-N,N-dimetil-3H-benzimidazol-4-karboksamidas	29	12, Me ₂ NH (5)	574	>98	3,42 (A)
199		2-[[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]propil-amino]-3-piridinkarboksi-rügštis	P18	4, 15,7 (34)	521	99	23,4 (B)

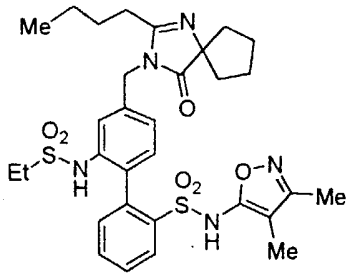
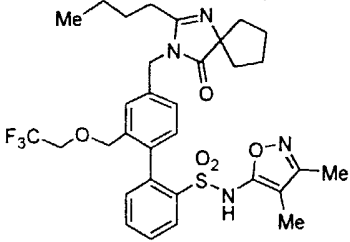
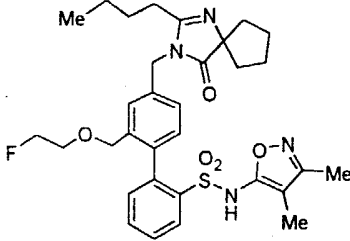
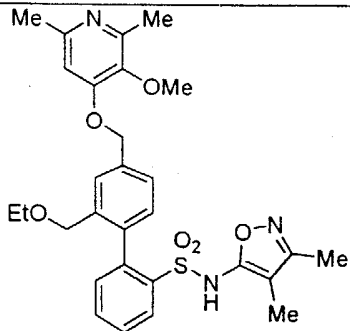
200		4'-[(3,5-Dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4, 7 (77)	522	99	28,4 (B)
201		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazoli)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	21, 7 (55)	533	99	21,5 (B)
202		4'-[(2,7-Dietil-5H-pirazol[1,5-b][1,2,4-triazol-5-yl)methyl]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4, 7 (33)	505	99	21,8 (B)
203		N-[2-Butil-3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-3,4-dihidro-4-okso-6-chinazolinil]-N'-metil-N'-(1-metiletil)karbamidas	P18	4, 7 (71)	657	99	28,7 (B)
204		2-[[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propil-amino]-N-metil-3-piridinkarboks-amidas	199	12 (98)	534	99	23,8 (B)

205		4'-[[[(3-Metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4 (59); 8(74)	494	98	6,99 (I)
206		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[[[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	20A	2(82); 4(82); 8(31)	619	96	14,02 (E)
207		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[[[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	20A	2(82); 21, 9 (54)	658	97	15,56 (E)
208		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P2	4(45); 8 (63)	538	99	10,60 (E)
209		3-[[2'-[[[(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-karboksamidas	P19	22 (35); 7(67)	494	>97	7,96 (E)

210		4'-[(2-Butil-3,4-dihidro-4-okso-3-chinazolinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazoliil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P18	4, 7(13)	543	98	25,52 (I)
211		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazoliil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	17	5(36)	660	98	14,51 (I)
212		N ² -[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazoliil)amino]sulfonil]-2-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N ² -(1-okso-pentil)-L-valinamidas	20A	17(80); 5(95); 6(95); 7(42)	680	97	13,13 14,66 (F) migr oja dias - merai
213		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazoliil)-2'-[(4,4-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	3	5(58)	660	>98	24,60 (B)

214		4'-[(3,5-Dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil] [1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	20A	4(52); 9(57)	647	97	23,53 (I)
215		N-[2-[[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazol[4,5-b]piridin-3-il)metil]metil]amino]etil] acetamidas	23B	5, 12(4); 8(15)	644	89	2,69 (A)
216		4-[(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazol[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-2-acto rūgšties etilo esteris	113	8, EtOH (13)	602	90	3,41 (A)
217		N²-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N²-(1-okso-pentil)-N-propil-L-valinamidas	101	12 (65)	583	>98	14,97 (F)

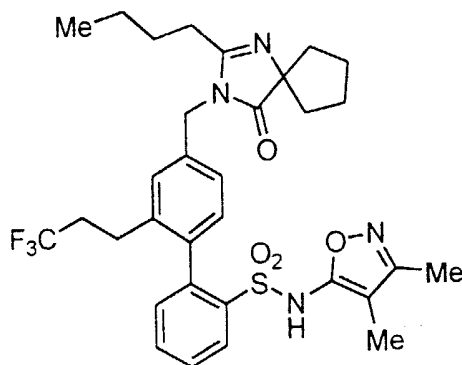
218		N ² -[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil) amino]sulfonil] [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N ² -(1-oksoptil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-L-valinamidas	101	12 (43)	625	>98	14,06 (F)
219		2'-Chlor-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[2-etil-4-chinolinil]oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P10	4 (90); 8 (65)	549	98	1,68 (D)
220		N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[2-etil-4-chinolinil]oksi]metil]-2'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P9	4, 8 (30)	582	97	1,75 (D)
221		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-chlor-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P10	4, 8 (42)	570	98	2,13 (D)
222		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2-metilpropoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	42A	2 (67); 4 (49); 7 (85)	621	>98	23,07 (B)

223		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(etilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	123	24 (33)	642	98	14,32 (E)
224		4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2,2,2-trifluoretoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	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-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2-fluoretoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	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-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-etoksimetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	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-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(2-etoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	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-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazoli)metil]-2'-(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas	P2A	4, EtOH (77); 14 (80); 1 (75); 11 (95); 2 (77); 21 (); 7 ()	591	>98	20,07 (B)

229 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A 3-Brom-4-metoksibenzaldehido dimetilacetalis

3-Brom-4-metoksibenzaldehido (19,2 g, 89 mmol) ir trimetilortoformiato (14,8 ml, 140 mmol) tirpalas 150 ml metanolio veikiamas kambario temperatūroje koncentruota sulfato rūgštimi (10 µl). Pamaišius 16 val., mišinys veikiamas kalio karbonatu (70 mg) ir nugarinamas tirpiklis. Liekana paskirstoma tarp dichlormetano ir vandeninio natrio rūgščiojo karbonato. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas **229A** (22,6 g), kuris yra ruda alyva; ji naudojama negryninta.

B. 4-Metoksi-3-(3,3,3-trifluorpropil)benzaldehido dimetilacetalis

229A (15,8 g, 60 mmol) tirpalas sausame THF kambario temperatūroje (120 ml) supilamas ant magnio drožlių (4,1 g, 170 mmol). Mišinys pašildomas iki 60 °C ir palaikomas 5 min., kol prasideda egzoterminė reakcija. Šildymo vonia nuimama ir mišiniui leidžiama nesmarkiai virti. Kai reakcija susilpnėja (maždaug po 5 min.), mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 20 min., po to paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros. Skaidrus žalias nuopilas per kanulę nupilamas nuo magnio pertekliaus į atskirą kolbą, kurioje yra vario(I) jodido (575 mg, 3,0 mmol) azoto atmosferoje. Į šį mišinį pridedama 1-jod-3,3,3-trifluorpropano (15 g, 67 mmol) ir gautas mišinys maišomas 16 val.; per šį laiką prikrenta daug baltų nuosėdų. Pridedama amonio chlorido tirpalo, etilacetato ir heksanų, ir organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu. Nugarinus ir atlikus liekanos chromatografiją per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, gaunama 7,7 g judrios, gelsvos alyvos, kuri pagal protonų BMR yra 6:1 (molių santykis) **229B** ir 4-metoksibenzaldehido dimetilacetolio mišinys. Šis mišinys naudojamas negrynintas.

C. 4-Metoksi-3-(3,3,3-trifluorpropil)benzaldehydas

229B mišinys (7,7 g) leidžiamas į hidrolizės hidrochlorido rūgštimi reakciją pagal 19 bendrąjį būdą. Gauta negryna geltona alyva (8,0 g) yra 6:1 (molių santykis) **229C** ir 4-metoksibenzaldehido mišinys, kuris buvo naudojamas negrynintas.

D. 4-Hidroksi-3-(3,3,3-trifluorpropil)benzaldehydas

229C mišinio (8,0 g, 35 mmol) tirpalas dichlormetane (5 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas boro tribromidu (55 ml 1,0 M tirpalo dichlormetane). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 2 val. Pridedama vandeninio 10 % dikalio hidrofosfato tirpalo ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 2 porcijomis dichlormetano. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir nugarinami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 2,0 g **229D**, kuris yra oranžinė kieta medžiaga (turi 4-hidroksibenzaldehido priemaišų).

E. 4-(Trifluormetansulfoniloksi)-3-(3,3,3-trifluorpropil)benzaldehydas

Į 229D mišinio (2,0 g, 9 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (2,4 ml, 14 mmol) tirpalą dichlormetane (40 ml) -78°C temperatūroje sulašinamas trifluormetansulfonrūgšties anhidridas (1,9 ml, 11 mmol). Pabaigus lašinti, mišinys maišomas šioje temperatūroje 15 minučių. Pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo ir maišant mišinį leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dviem porcijomis dichlormetano. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, nugarinami ir liekana chromatografuojama per silikagelį, eluentu naudojant heksanus/etilacetatą, pirmiausia išgaunant 229D (540 mg), o po to produkto frakciją (380 mg), kuri yra oranžinė alyva. Produkto frakcija pagal protonų BMR yra 229E ir 4-(trifluormetansulfoniloksi)benzaldehido 2:1 (molių santykis) mišinys.

F. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-(3,3,3-trifluorpropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Per 229E (380 mg, 1,1 mmol) ir $2-[[[(3,4\text{-dimetil-5-izoksazolil})[(2\text{-trimetilsilil)etoksi}]\text{metil}]\text{amino}]\text{sulfonil}]\text{fenil}]\text{boro rūgšties}$ (925 mg, 2,2 mmol) tirpalą dioksane (10 ml) 15 min. leidžiamas azotas. Pridedama tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (130 mg, 0,11 mmol), po to miltelių pavidalo kalio fosfato (460 mg, 2,2 mmol). Mišinys kaitinamas 85°C temperatūroje 5 val., po to nugarinamas tirpiklis. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eluentu naudojant heksanus/etilacetatą, ir gaunama produkto frakcija (550 mg), kuri yra oranžinė alyva. Produkto frakcija pagal protonų BMR yra 229F ir atitinkamo 2'-H produkto 2:1 (molių santykis) mišinys.

G. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-hidroksimetil-2'-(3,3,3-trifluorpropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

229F (550 mg, 0,9 mmol) mišinys leidžiamas į redukcijos natrio borhidridu reakciją pagal 14 bendrąjį būdą. Negryna liekana tiesiogiai chromatografuojama per silikagelį, eluentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama produkto frakcija (355 mg), kuri yra gintaro

spalvos alyva. Produkto frakcija pagal protonų BMR yra **229G** ir atitinkamo 2'-H produkto 2:1 (molių santykis) mišinys.

H. *N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-(metansulfoniloksi)metil-2'-(3,3,3-trifluorpropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas*

229G (350 mg, 0,63 mmol) mišinys paverčiamas atitinkamu metansulfonato esteriu pagal 3 bendrąjį būdą. Visas negrynintas **229H** produktas naudojamas tiesiogiai tolimesnėje stadijoje.

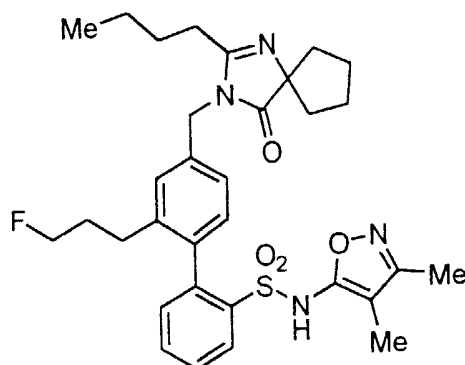
I. *4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(3,3,3-trifluorpropil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas*

229H naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ono alkilinizavimui pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana tiesiogiai chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama produkto frakcija (370 mg), kuri yra silpnai oranžinės spalvos alyva. Produkto frakcija pagal protonų BMR yra **229I** ir atitinkamo 2'-H produkto 2:1 (molių santykis) mišinys.

J. *4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazol-5-il)-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas*

229I mišinys deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą. Negrynas produktas (kuris turi 2'-H priemaišų) gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu, po to ekstrahuojama etilacetatu iš pH 8 kalio fosfato buferio. Pagaliau, po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/acetoną, gaunamas norimas junginys (120 mg), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga; MSGMS m/z 631 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,78 min (C metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(3-fluorpropil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A Metilo 3-(2-propenil)-4-(trifluormetansulfoniloksi)benzoatas

Metilo 4-hidroksi-3-(2-propenil)benzoatas (12,0 g, 62,4 mmol, pagamintas pagal W.J. Greenlee, et al., WO 91/11999) veikiamas trifluormetansulfonrūgšties anhidridu pagal 229 pavyzdžio E stadijos metodiką. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 17,4 g **230A**, kuris yra geltona alyva.

B. Metilo 3-(3-hidroksipropil)-4-(trifluormetansulfoniloksi)benzoatas

230A (8,5 g, 26 mmol) tirpalą THF 0 °C temperatūroje pridedama boro-THF komplekso (1,0 M tirpalas THF, 32 ml, 32 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., po to atšaldomas iki 0 °C. Pridedama 1,0 M natrio/kalio fosfato buferio (pH 7, 50 ml), po to 30 % vandeninio vandenilio peroksido (9,0 ml). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, po to pridedama vandens ir EtOAc. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas. Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunama 4,3 g **230B**, kuris yra geltona alyva.

C. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(3-hidroksipropil)-4'-(metoksikarbonil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

230B (1,3 g, 3,8 mmol) Suzuki kopuliavimas pagal 229 pavyzdžio F stadijos metodiką po chromatografavimo per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, duoda **230C** (750 mg), kuris yra oranžinė alyva.

D. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(3-fluorpropil)-4'-(metoksikarbonil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

230C (750 mg, 1,3 mmol) tirpalas dichlormetane (3 ml) -78°C temperatūroje veikiamas (dietilamino)sieros trifluoridu (0,21 ml, 1,6 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros. Po 15 min. įpilama vandens ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas dviem porcijomis dichlormetano. Organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, sukonzentruojami ir liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą; gaunamas **230D** (175 mg), kuris yra geltona alyva.

E. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(3-fluorpropil)-4'-(hidroksimetil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

230D (175 mg, 0,3 mmol) tirpalas THF (5 ml) -78°C temperatūroje veikiamas DIBAL-H (0,53 ml 1,5 M tirpalo toluene, 0,8 mmol). Temperatūrai leidžiama pakilti iki -5°C ir mišinys maišomas 2 val. Pridedama vandens (2 ml) ir eterio (10 ml) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Mišinys nufiltruojamas ir sukonzentravus filtratą gaunamas negrynas **230E** (110 mg), kuris yra bespalvė alyva.

F. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(3-fluorpropil)-4'-(metansulfoniloksi)metil-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

230E (110 mg, 0,2 mmol) paverčiamas į atitinkamą metansulfonato esterį pagal 3 bendrąjį būdą. Tolimesnėje stadijoje naudojamas visas negrynintas **230F** produktas.

G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-*N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(3-fluorpropil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

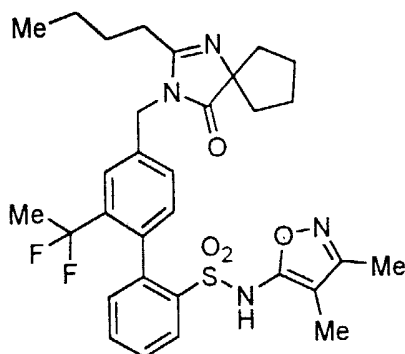
230F buvo naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą ir gaunamas bespalvės alyvos pavidalo **230G** (124 mg), kuris naudojamas negrynintas.

H. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(3-fluorpropil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

230G (124 mg, 0,2 mmol) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (EtOH). Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą ir gaunamas norimas junginys (23 mg), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga; MSGMS m/z 595 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 2,10 min (D metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

231 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-difluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 5-Brom-2-(trifluormetansulfoniloksi)acetofenonas

5-Brom-2-hidroksiacetofenonas (3,3 g, 15 mmol) veikiamas trifluormetansulfonrūgšties anhidridu pagal 229 pavyzdžio E stadijos metodiką. Negryninta liekana ištirpinama eteriye ir plaunama du kartus 10 % vandeniniu kalio dihidrofosfato tirpalu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu. Eterinis tirpalas džiovinamas magnio sulfatu ir sukcentravus gaunamas negrynas **231A** (4,7 g), kuris yra oranžinė alyva ir toliau naudojamas negrynintas.

B. 3-(1,1-Difluoretil)-4-(trifluormetansulfoniloksi)brombenzenas

231A (4,4 g, 13 mmol) veikiamas kambario temperatūroje grynu (dietilamino)sieros trifluoridu (2,5 ml, 19 mmol) ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 40 val. Mišinys užpilamas ant ledo, pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo ir mišinys ekstrahuojamas trimis porcijomis dichlormetano. Sumaišyti ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami, ir liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 5:1 heksanus/etilacetatą; gaunamas **231B** (4,0 g), kuris yra oranžinė alyva.

C. 3-(1,1-Difluoretil)-4-(trifluormetansulfoniloksi)benzaldehydas

[**231B** (3,8 g, 10 mmol) ir DMF (1,2 ml, 15 mmol) tirpalą sausame THF (60 ml) -78°C temperatūroje įlašinama n-butillio (5,0 ml 2,5 M tirpalo heksanuose, 13 mmol). Pridedama 10 % vandeninio kalio dihidrofosfato tirpalo ir gautas mišinys paliekamas sušilti iki kambario temperatūros. Pridedama 1:1 heksanų/etilacetato ir sotaus NaCl tirpalo, organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas natrio sulfatu ir nugarinamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas regeneruotas **231B** (1,4 g), o po to **231C** (1,0 g), kuris yra oranžinė alyva.

D. 2'-(1,1-Difluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-4'-formil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

231C (1,0 g, 3,2 mmol) Suzuki kopuliavimas pagal 229 pavyzdžio F stadijos metodiką po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, duoda **231D** (640 mg), kuris yra oranžinė alyva.

E. 2'-(1,1-Difluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-4'-hidroksimetil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

231D (640 mg, 1,2 mmol) redukuojamas natrio borhidridu pagal 14 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **231E** (550 mg), kuris yra ruda alyva.

F. 2'-(1,1-Difluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-4'-

(metansulfoniloksi)metil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-

2-sulfonamidas

231E (360 mg, 0,7 mmol) paverčiamas į atitinkamą metansulfonato esterį pagal 8 bendrąjį būdą. Visas negrynintas **231F** produktas naudojamas tolimesnėje stadijoje.

G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-

difluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-N-[(2-

trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

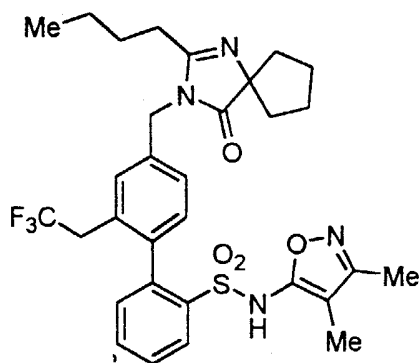
231F naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **231G** (170 mg), kuris yra geltona alyva.

H. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-
difluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

231G (150 mg, 0,2 mmol) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (EtOH). Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas norimas junginys (36 mg), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga; MSGMS m/z 599 (ESI⁺ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,58 min (A metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

232 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2,2-
trifluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. Metilo 4-brom-3-(brommetil)benzoatas

Metilo 4-brom-3-metilbenzoatas (20 g, 87 mmol) brominamas pagal 13 bendrąjį būdą. Negryna oranžinė alyva trinama su 4:1 heksanais/etilacetatu ir gaunamas **232A** (14,7 g), kuris yra balta kieta medžiaga.

B. Metilo 4-brom-3-(2,2,2-trifluoretil)benzoatas

232A (7,0 g, 22 mmol) ir vario(I) jodido (420 mg, 2,2 mmol) mišinį DMF (45 ml) azoto atmosferoje pridedama metilo 2,2-difluor-2-(fluorsulfonil)acetato (3,1 ml, 25 mmol). Mišinys šildomas 85 °C temperatūroje 16 val. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir nugarinamas tirpiklis. Pridedama heksanų ir sotos NaCl tirpalo, organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunama geltona kieta medžiaga (6,0 g), kurioje yra **232A** ir **232B**.

Ši kieta medžiaga ištirpinama DMF (15 ml) ir maišoma kambario temperatūroje su kalio acetatu (1,0 g, 10 mmol) 3 val. Tirpiklis nugarinamas ir liekana paskirstoma tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu, sukonzentruojamas ir liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 4:1 heksanus/etilacetatą, gaunamas **232B** (3,4 g), kuris yra balta kieta medžiaga.

C. *N*-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-4'-(metoksikarbonil)-2'-(2,2,2-trifluoretil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

232B (1,8 g, 5,9 mmol) Suzuki kopuliavimas pagal 229 pavyzdžio F stadijos metodiką po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, duoda **232C** (1,3 g), kuris yra geltona kieta medžiaga.

D. *N*-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-4'-hidroksimetil-2'-(2,2,2-trifluoretil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

232C (1,3 g, 2,2 mmol) veikiamas DIBAL-H pagal 230 pavyzdžio E stadiją ir po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, gaunamas **232D** (650 mg), kuris yra alyva.

E. *N*-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-4'-(metansulfoniloksi)metil-2'-(2,2,2-trifluoretil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

232D (650 mg, 1,1 mmol) paverčiamas į atitinkamą metansulfonato esterį pagal 8 bendrąjį būdą. Visas negrynintas **232E** produktas naudojamas tolimesnėje stadijoje.

F. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-*N*-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2,2,2-trifluoretil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

232E naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **232F** (440 mg), kuris yra geltona alyva.

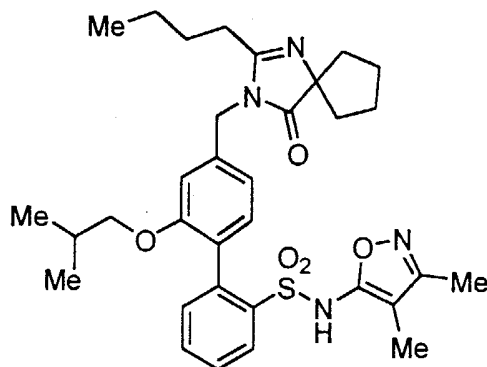
G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-*N*-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2,2,2-trifluoretil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

232F deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (EtOH). Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu, po to ekstrahuojama etilacetatu iš pH 5 natrio fosfato buferio ir gaunamas norimas

junginys (78 mg), kuris yra balta putų pavidalo medžiaga; MSGMS m/z 617 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 1,69 min (H metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

233 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-[(2-metil)propoksi][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 2-Brom-5-metilfenolis

Į ledu šaldomą 6-amino-m-krezolio (5,0 g, 41 mmol) ir 48 % hidrobromido rūgšties (17 ml, 100 nmmol) mišinį, greitai maišant, supilamas natrio nitrito (2,8 g, 41 mmol) tirpalas 5 ml vandens. Temperatūra palaikoma žemiau 10 °C, pridedant ledo gabaliukų. Po to į verđantį vario(I) bromido (6,4 g, 22 mmol) ir 48 % hidrobromido rūgšties (5 ml) mišinį dalimis per 30 min. pridedamas diazonio druskos tirpalas. Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 30 min., po to atšaldomas ir ekstrahuojamas eteriu (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami magnio sulfatu ir nugarinami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 98:2 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **233A** (1,6 g, 20 %), kuris yra alyva.

B. 4-Brom-3-(2-metilpropoksi)toluenas

Į **233A** (800 mg, 4,3 mmol), kalio karbonato (1,2 g, 8,5 mmol) ir DMF (2 ml) mišinį pridedama izobutilo bromido (0,70 ml, 6,4 mmol). Mišinys maišomas 6 val. 45 °C temperatūroje, po to atšaldomas ir sukonzentruojamas vakuume. Liekana sudedama į vandenį ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 50

ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami natrio sulfatu ir gaunamas **233B** (960 mg, 93 %), kuris yra alyva.

C. 4-Brommetil-2-(2-metilpropoksi)-1-brombenzenas

233B (960 mg, 3,9 mmol) brominamas NBS pagal 13 bendrąjį būdą. Negrynintas **233C** (1,1 g, 86 %) naudojamas tolimesnėje stadijoje.

D. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2-(2-metilpropoksi)-1-brombenzenas

233C (1,1 g, 3,4 mmol) naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **233D** (550 mg, 40 %), kuris yra alyva.

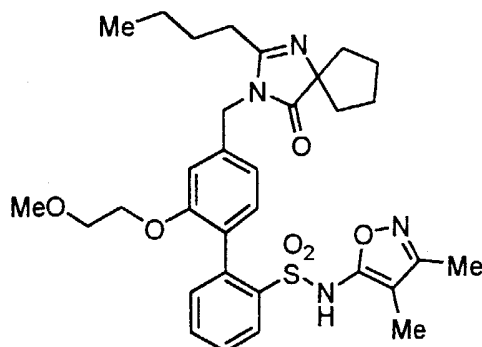
E. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-[(2-metil)propoksi]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

233D (550 mg, 1,3 mmol) Suzuki kopuliavimas pagal 1 bendrąjį būdą po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 2:3 heksanus/etilacetatą, duoda **233E** (660 mg, 60 %), kuris yra alyva.

F. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-[(2-metil)propoksi][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

233E (660 mg) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (EtOH). Į negrynintą liekaną pridėjama vandens ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami ir nugarinami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas norimas junginys (270 mg, 60 %), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 58-61 °C; MSGMS m/z 607 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 26,32 min (B metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-metoksietoksi)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-Brom-3-(2-metoksietoksi)toluenas

233A (800 mg, 4,3 mmol) alkilinamas 1-brom-2-metoksietanu (0,89 g, 6,4 mmol) pagal 233 pavyzdžio B stadijos metodiką ir gaunamas **234A** (840 mg, 81 %), kuris yra alyva.

B. 4-Brommetil-2-(2-metoksietoksi)-1-brombenzenas

234A (840 mg, 3,4 mmol) brominamas NBS pagal 13 bendrąjį būdą. Negrynintas **234B** (510 mg, 46 %) naudojamas tolimesnėje stadijoje.

C. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2-(2-metoksietoksi)-1-brombenzenas

234B (510 mg, 1,6 mmol) naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 4:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **234C** (600 mg, 88 %), kuris yra alyva.

D. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-metoksietoksi)-N-[(2-trimetilsilil)etoksietil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

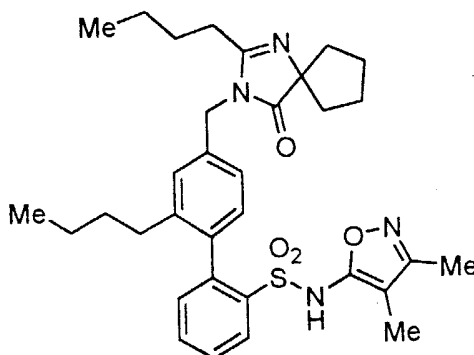
234C (600 mg, 1,4 mmol) Suzuki kopuliavimas pagal 1 bendrąjį būdą po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 2:3 heksanus/etilacetatą, duoda **234D** (550 mg, 54 %), kuris yra alyva.

E. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-metoksietoksi)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

234D (550 mg, 0,8 mmol) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (EtOH). Į negrynintą liekaną pridedama vandens ir mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami ir nugarinami. Liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (125 mg, 30 %), kuris yra balta kieta medžiaga; lyd. temp. 55-58 °C; MS m/e 609 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 22,75 min (B metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

235 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-Brom-3-(1-butenil)benzonitrilas

2A (4,0 g, 19 mmol) veikiamas propiltrifenilfosfonio bromidu pagal 27 pavyzdžio A stadijos metodiką. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 9:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **235A** (2,2 g, 49 %), kuris yra E/Z mišinys.

B. 4-Brom-3-butilbenzonitrilas

235A (2,2 g, 9,3 mmol) ir 210 mg PtO₂ mišinys 40 ml EtOH hidrinamas esant 241 kPa slėgiui 40 min. Nufiltravus ir sukonzentravus gaunama 1,4 g **235B** (62 %).

C. 4-Brom-3-butilbenzaldehydas

235B (1,4 g, 5,8 mmol) veikiamas DIBAL-H pagal 14 bendrąjį būdą ir gaunamas negrynas **235C** (1,2 g, 90 %), kuris yra alyva.

D. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-butil-4'-formil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

235C (1,2 g, 5,1 mmol) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą ir gaunamas **235D**, kuris yra negryna alyva.

E. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-butil-4'-hidroksimetil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

235D (visas mėginys) redukuojamas natrio borhidridu metanolyje pagal 11 bendrąjį būdą ir gaunamas **235E** (1,4 g, 50 % pagal **235C**), kuris yra alyva.

F. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-(metansulfonil)oksimetil-2'-butil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

235E (1,4 g, 2,5 mmol) paverčiamas į atitinkamą metansulfonato esterį pagal 3 bendrąjį būdą, ir gaunamas **235F** (1,4 g, 90 %), kuris yra alyva.

G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

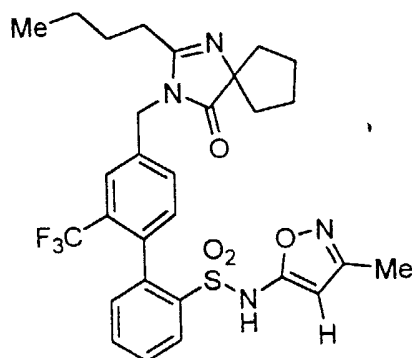
235F (1,3 g, 2,1 mmol) naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Gaunamas alyvos pavidalo **235G** (1,3 g, 85 %).

H. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

235G (1,2 g, 1,7 mmol) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (620 mg, 62 %), kuris yra kieta medžiaga; lyd. temp. 58-61 °C; MS m/e 591 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 26,67 min (B metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

236 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metilizoksazol-5-il)-2'-trifluormetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. [2-[[[(3-Metil-5-izoksazolil)][(2-trimetilsilil)etoksil]metil]amino]-sulfonil]fenil]boro rūgštis

25B (14 g, 31 mmol) paverčiamas atitinkama boro rūgštimi pagal 45 pavyzdžio B stadijos metodiką. Negrynas **236A** produktas (16,5 g, nustatytas grynumas 60 %) buvo gautas gintaro spalvos alyvos pavidalo ir naudojamas negrynintas.

B. 4'-Formil-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2'-trifluormetil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

236A (8,0 g, 20 mmol) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją su P6 pagal 1 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, gaunama 1,8 g **236B** ir labai kristalinės priemaišos mišinio. Ši priemaiša pašalinama trinant su 2:1 heksanais/etilacetatu ir gaunamas **236B** (1,0 g), kuris yra oranžinė alyva.

C. 4'-Hidroksimetil-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2'-trifluormetil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

236B (880 mg, 1,6 mmol) redukuojamas natrio borhidridu (0,3 ekv.) etanolyje pagal 11 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **236C** (450 mg), kuris yra geltona alyva.

D. 4'-(Metansulfoniloksi)metil-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2'-trifluormetil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

236C (450 mg) paverčiamas atitinkamu metansulfonato esteriu pagal 3 bendrąjį būdą. Kitoje reakcijos stadijoje naudojamas visas negrynintas **236D** produktas.

E. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2'-trifluormetil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil]-[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

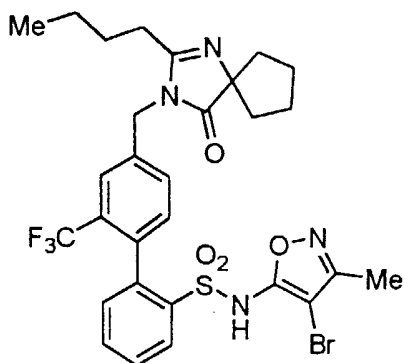
236D naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 2:1 heksanus/acetoną ir gaunamas **236E** (170 mg), kuris yra geltona alyva.

F. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metil-5-izoksazolil)-2'-trifluormetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

236E (100 mg) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (etanolis) ir gaunamas norimas junginys hidrochlorido druskos pavidalu (77 mg), kurio nebereikia gryninti: MS m/e 589 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,72 min. (C metodas); grynumas pagal HPLC 97 %.

237 pavyzdys

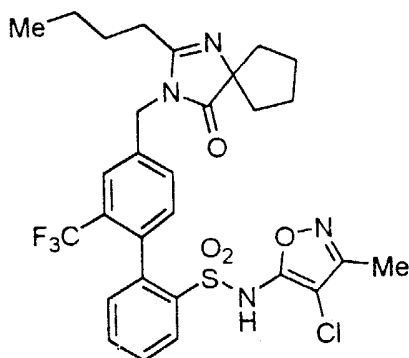
N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)-4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-trifluormetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



Į 236 (53 mg, 0,09 mmol) ir natrio acetato (35 mg, 0,42 mmol) tirpalą acto rūgštyje (4 ml) kambario temperatūroje dalimis pridedamas bromo (33 mg/ml tirpalas acto rūgštyje, 18 mg, 0,11 mmol). Tirpiklis nugarinamas, pridedama vandeninio kalio fosfato tirpalo ir sureguliuojama, kad pH būtų 8. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, ir sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu. Liekaria chromatografuojama per silikagelį, eluentu naudojant 1:3 heksanus/acetoną, ir gaunamas norimas junginys (31 mg), kuris po liofilizacijos yra balti milteliai: MS m/e 667, 669 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,83 min. (C metodas); grynumas pagal HPLC 94 %.

238 pavyzdys

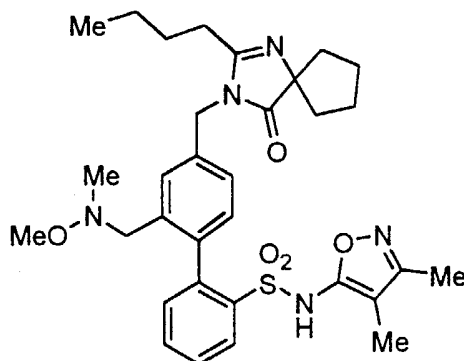
4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-chlor-3-metil-5-izoksazolil)-2'-trifluormetil[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



Į 236 (32 mg, 0,054 mmol) tirpalą acto THF (2 ml) kambario temperatūroje dalimis pridedama chloro baliklio (5,25 % natrio hipochlorito tirpalas, 225 µl). Tirpiklis nugarinamas, liekana gryninama atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu, po to preparatinės plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu, eluentu naudojant 10 % metanolį dichlormetane, ir gaunamas norimas junginys (1,0 mg), kuris po liofilizacijos yra balti milteliai: MS m/e 624 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,53 min. (A metodas); grynumas pagal HPLC 95 %.

239 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(N-metoksi-N-metilaminometil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-hidroksimetil-2'-(N-metoksi-N-metilaminometil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

P21 (230 mg, 0,48 mmol) leidžiamas į redukcinio aminavimo reakciją su N-metoksi-N-metilaminu pagal 5 bendrąjį būdą, ir gaunamas **239A** (169 mg, 69 %), kuris yra alyva.

B. 4'-Brommetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(N-metoksi-N-metilaminometil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

239A (165 mg, 0,33 mmol) paverčiamas atitinkamu bromidu pagal 2 bendrąjį būdą, ir gaunamas **239B** (174 mg, 92 %), kuris po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, yra alyva.

C. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(N-metoksi-N-metilaminometil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

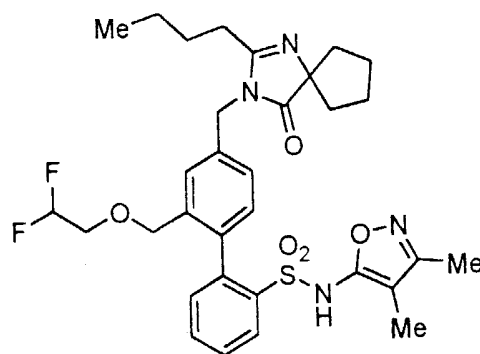
239B (170 mg, 0,30 mmol) buvo naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/acetoną ir gaunamas **239C** (155 mg, 72 %), kuris yra geltona alyva.

D. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(N-metoksi-N-metilaminometil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

239C (150 mg) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (117 mg, 89 %), kuris yra balta kieta medžiaga: MS m/e 608 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 17,75 min. (E metodas); grynumas pagal HPLC >97 %.

240 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoretoksimetil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. Metilo 4-brom-3-(hidroksimetil)benzoatas

Metilo 4-brom-3-metilbenzoato (168 g, 735 mmol), N-bromsukcinimido (141 g, 792 mmol), benzoilo peroksido (3,5 g, 15 mmol) ir anglies tetrachlorido (900 ml) mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 17 val. Mišinys atšaldomas, nufiltruojamas ir filtratas plaunamas vieną kartą vandeniu ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu. Po to filtratas džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunama oranžinė alyva (261 g), kuri pagal ^1H BMR turi maždaug 70 mol% metilo 4-brom-3-(brommetil)benzoato.

Ši negryninta oranžinė alyva (261 g) ištirpinama 400 ml DMF ir 0 °C temperatūroje veikiama kalio acetatu (74 g, 750 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 54 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama 1:1 heksanuose/etilacetate ir plaunama du kartus pusiau sočiu NaCl tirpalu, po to vieną kartą sočiu NaCl tirpalu. Organinis sluoksnis

džiovinamas natrio sulfatu ir sukcentravus gaunama nauja oranžinė alyva (208 g), kuri, kaip nustatyta, turi apie 70 mol% metilo 4-brom-3-(acetoksimetil)benzoato.

Šis negrynintas acetatinis mišinys (208 g) ištirpinamas metanolyje (1 l) ir 0 °C temperatūroje veikiamas kalio karbonatu (12 g, 87 mmol). Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 18 val. Tirpiklis nugarinamas ir liekana 0 °C temperatūroje veikiama 130 ml 1N hidrochlorido rūgšties. Mišinys ekstrahuojamas vieną kartą 1:3 heksanais/etilacetatu, vieną kartą 1:1 heksanais/etilacetatu ir vieną kartą etilacetatu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu, sukcentruojami ir liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą. Produkto frakcijos sumaišomos, nugarinamos ir trinama su 1:1 heksanais/etilacetatu; gaunamas **240A** (102 g), kuris yra balta kieta medžiaga.

B. Metilo 4-brom-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksimetil]benzoatas

[**240A** (10 g, 41 mmol) ir 3,4-dihidro-2H-pirano (10 g, 120 mmol) tirpalą dichlormetane (100 ml) 0 °C temperatūroje pridedama p-toluensulfonrūgšties hidrato (50 mg). Po 1 val. pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukcentravus gaunamas negrynintas **240B** (16 g), kuris yra gelsva alyva.

C. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-metoksikarbonil-2'-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksimetil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Negrynintas **240B** (10 g, maždaug 25 mmol) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 3:1 heksanus/etilacetatą, gaunamas **240C** (14 g), kuris yra geltona alyva.

D. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-hidroksimetil-2'-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksimetil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

240C (10,5 g, 17 mmol) tirpalas THF (200 ml) -78°C temperatūroje veikiamas DIBAL-H (23,4 ml 1,5 M tirpalo toluene, 35 mmol). Temperatūrai leidžiama pakilti iki -25°C , ir mišinys maišomas 2 val. Pridedama vandens (10 ml) ir eterio (100 ml), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. Pridedama etilacetato ir heksanų, ir mišinys plaunamas tris kartus vandeniniu natrio rūgščiojo karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunamas negrynas **240D** (9 g), kuris yra tamsiai kaštoninės spalvos alyva.

**E. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-(metansulfoniloksi)metil-2'-
[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksimetil]-N-[(2-
trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas**

240D (4,5 g, 7,5 mmol) paverčiamas į atitinkamą metansulfonato esterį pagal 3 bendrąjį būdą. Visas negrynintas produktas **240E** naudojamas tolimesnėje stadijoje.

**F. *4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-
dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksimetil]-N-[(2-
trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas***

240E naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 3:2 heksanus/acetoną ir gaunamas **240F** (6,0 g), kuris yra gelsva alyva.

**G. *4-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-
dimetil-5-izoksazolil)-2'-hidroksimetil]-N-[(2-
trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas***

240F (6,0 g, 7,7 mmol) ir 2N hidrochlorido rūgštis (6 ml, 12 mmol) tirpalas metanolyje (150 ml) maišomas kambario temperatūroje 16 valandų. Mišinys neutralizuojamas vandeniniu rūgščiuoju natrio karbonato tirpalu ir nugarinamas metanolis. Pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo ir mišinys ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas **240G** (5,0 g), kuris yra negryna oranžinė alyva.

H. 2'-Brommetil-4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

240G (590 mg, 0,85 mmol) paverčiamas į atitinkamą bromidą pagal 2 bendrąjį būdą, ir gaunamas **240H** (373 mg, 58 %), kuris po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, yra geltona alyva.

I. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoretoksimetil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

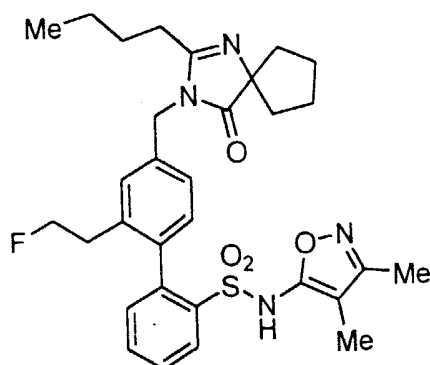
240H (370 mg, 0,49 mmol) buvo naudojamas 2,2-difluoretanolui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, buvo gautas **240I** (209 mg, 56 %), kuris yra geltona alyva.

J. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoretoksimetil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

240I (205 mg, 0,27 mmol) deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (104 mg, 60 %), kuris yra balta kieta medžiaga: MS m/e 629 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 17,18 min. (E metodas); grynumas pagal HPLC >97 %.

241 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-fluoretil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. Metilo 3-(2-hidroksietil)-4-(trifluormetansulfoniloksi)benzoatas

Į **230A** (8,3 g, 26 mmol) tirpalą metanolyje (100 ml) -78°C temperatūroje burbuliuokais leidžiamas ozono/deguonies dujų mišinys, kol išsilaiko mėlyna spalva. Per šį tirpalą leidžiamas azotas ozono pertekliui pašalinti, po to dalimis pridedama trifenilfosfino (10 g, 38 mmol). Šaldymo vonia nuimama, ir mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, po to sukonzentruojama. Į liekaną įpilama etanolio (100 ml) ir gautas mišinys atšaldomas iki 0°C . Pridedama natrio borhidrido (1,9 g, 51 mmol). Po 1 val. mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir nugarinamas tirpiklis. Liekana ištirpinama 10 % vandeniniame kalio dihidrofosfato tirpale ir ekstrahuojama etilacetatu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami, liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **241A** (4,5 g), kuris yra bespalvė alyva.

B. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-hidroksietil)-4'-(metoksikarbonil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

241A (4,5 g, 14 mmol) Suzuki kopuliavimas pagal 229 pavyzdžio F stadijos metodiką duoda **241B** (4,1 g), kuris po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, yra geltona kieta medžiaga.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-fluoretil)-4'-(metoksikarbonil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

241B (1,0 g, 1,8 mmol) ir (dietilamino)sieros trifluorido (0,71 ml, 5,4 mmol) mišinys maišomas kambario temperatūroje 20 val. Mišinys supilamas

ant ledo. Pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo, ir mišinys ekstrahuojamas dviem porcijomis dichlormetano. Organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, sukonzentruojami, liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **241C** (230 mg), kuris yra geltona kieta medžiaga.

D. *N*-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-fluoretil)-4'-(hidroksimetil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

241C (230 mg, 0,41 mmol) veikiamas DIBAL-H pagal 230 pavyzdžio E stadijos metodiką ir gaunamas negrynintas **241D** (320 mg), kuris yra geltona alyva.

E. *N*-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-fluoretil)-4'-(metansulfoniloksi)metil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

241D (320 mg) paverčiamas į atitinkamą metansulfonato esterį pagal 3 bendrąjį būdą. Visas negrynintas produktas **241E** naudojamas tiesiogiai kitoje stadijoje.

F. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-fluoretil)-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

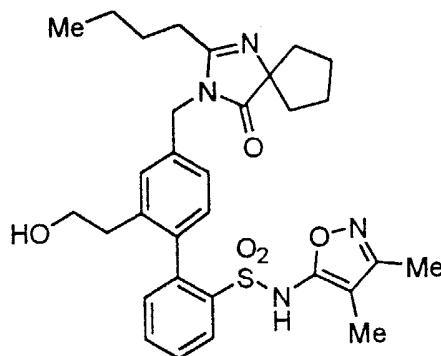
241E naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą, ir gaunamas geltonos alyvos pavidalo **241F** (300 mg), kuris naudojamas negrynintas.

G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-fluoretil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Negrynintas **241F** (300 mg) buvo deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (etanolis). Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, ir gaunamas norimas junginys (16 mg), kuris yra gelsvai ruda kieta medžiaga; MSGMS m/z 581 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 2,05 min (H metodas); grynumas pagal HPLC 97 %.

242 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-hidroksietil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-metoksikarbonil-2'-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į **241B** (1,0 g, 1,8 mmol) ir 3,4-dihidro-2H-pirano (0,48 ml, 5,4 mmol) tirpalą dichlormetane (4 ml) 0 °C temperatūroje pridedama piridinio p-toluensulfonato (2 ml). Po 48 val. pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 2:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **242A** (320 mg), kuris yra gelsva alyva.

B. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-(hidroksimetil)-2'-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

Į **242A** (320 mg, 0,50 mmol) veikiamas DIBAL-H pagal 230 pavyzdžio E stadijos metodiką ir gaunamas negrynintas **242B** (250 mg), kuris yra geltona alyva.

C. N-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)-4'-(metansulfoniloksi)metil-2'-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

242B (250 mg) paverčiamas į atitinkamą metansulfonato esterį pagal 3 bendrąjį būdą. Visas negrynintas produktas **242C** naudojamas kitoje stadijoje.

D. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

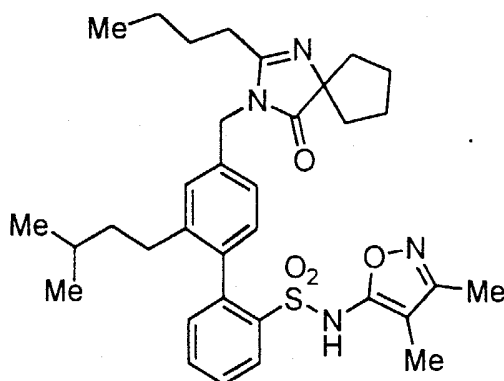
242C naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negrynintas **242D** naudojamas tolimesnėje stadijoje.

E. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-hidroksietil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

242D buvo deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (etanolis). Negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį, eliuentu naudojant 3 % metanolį dichlormetane, ir gaunamas norimas junginys (45 mg), kuris po liofilizavimo yra balta kieta medžiaga; MS m/e 579 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 1,42 min (H metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

243 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-metilbutil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-Brom-3-(3-metil-1-butenil)benzonitrilas

2A (2,0 g, 9,5 mmol) veikiamas izobutiltrifenilfosfonio bromidu pagal 27 pavyzdžio A stadiją. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 9:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **243A** (2,2 g, 91 %), kuris yra E/Z mišinys.

B. 4-Brom-3-(3-metilbutil)benzonitrilas

243A (2,2 g) ir 220 mg PtO₂ 30-je ml EtOH hidrinamas, esant 241 kPa slėgiui, 20 min. Nufiltravus ir sukcentravus gaunama 1,9 g **243B** (86 %).

C. 4-Brom-3-(3-metilbutil)benzaldehydas

243B (1,9 g) veikiamas DIBAL-H pagal 14 bendrąjį būdą ir gaunamas alyvos pavidalo negrynintas **243C** (810 mg, 43 %).

D. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

243C (810 mg) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą ir gaunamas **243D**, kuris yra negryninta alyva.

E. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-hidroksimetilformil-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

243D (visas mėginys) redukuojamas natrio borhidridu metanolyje pagal 11 bendrąjį būdą ir gaunamas **243E** (490 mg, 30 % pagal **243C**), kuris po chromatografavimo per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, yra alyva.

F. 4-Brommetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

243E (490 mg) paverčiamas į atitinkamą bromidą pagal 2 bendrąjį būdą ir gaunamas **243F** (430 mg, 78 %), kuris po chromatografavimo per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, yra alyva.

G. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(3-metilbutil)-N-[(2-metoksietoksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

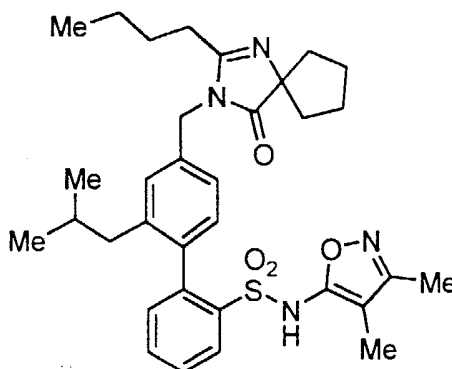
242F (430 mg) naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, gaunamas **243G** (300 mg, 58 %), kuris yra alyva.

H. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(3-metilbutil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

243G deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu, ir gaunamas norimas junginys (165 mg, 63 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 50-53 °C; MS m/e 605 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 27,42 min (B metodas); grynumas pagal HPLC >97 %.

244 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-metilpropil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. 4-[(2-Metil-2-propenil)oksil]benzonitrilas

4-Cianofenolio (9,0 g, 75 mmol), kalio karbonato (21 g, 150 mmol) ir DMF (50 ml) mišinys 0 °C temperatūroje veikiamas metalilo bromidu (7,8 ml, 77 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val., po to pridedama vandens ir ekstrahuojama etilacetatu (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami ir nugarinus gaunamas **244A** (13 g, 99 %), kuris yra alyva.

B. 4-Ciano-2-(2-metil-2-propenil)fenolis

244A (13 g, 75 mmol) ir BHT (165 mg) tirpalas 1,2,4-trichlorbenzene (40 ml) kaitinamas 200 °C temperatūroje 5 dienas. Mišinys atšaldomas, praskiedžiamas etilacetatu, po to organinis sluoksnis ekstrahuojamas 10 % NaOH tirpalu (3 x 200 ml). Vandeninė fazė parūgštinama hidrochlorido rūgštimi ir ekstrahuojama eteriu (3 x 100 ml). Sumaišyti eteriniai ekstraktai

plaunami vandeniu, džiovinami ir nugarinami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 9:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **244C** (5,8 g, 45 %), kuris yra kieta medžiaga.

C. 4-Ciano-2-(2-metilpropil)fenolis

244B (1,1 g) ir 110 mg PtO₂ mišinys 20 ml EtOH hidrinamas, esant 241 kPa slėgiui, 15 min. Nufiltravus ir sukonzentravus, gaunama 0,73 g **244C** (66 %).

D. 4-Hidroksi-3-(2-metilpropil)benzaldehydas

244C (0,73 g) veikiamas DIBAL-H pagal 14 bendrąjį būdą ir gaunamas alyvos pavidalo negrynintas **244D** (530 mg, 72 %).

E. 3-(2-Metilpropil)-4-(trifluormetansulfoniloksi)benzaldehydas

244D (530 mg) paverčiamas į atitinkamą trifluormetansulfonato esterį pagal 229 pavyzdžio E stadijos metodiką. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 4:1 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **244E** (295 mg, 33 %), kuris yra alyva.

F. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-formil-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

244E (295 mg) Suzuki kopuliavimas pagal 229 pavyzdžio F stadijos metodiką po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, duoda **244F** (170 mg, 36 %), kuris yra geltona alyva.

G. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-hidroksimetil-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

244F (170 mg) redukuojamas natrio borhidridu metanolyje pagal 11 bendrąjį būdą ir gaunamas **244G** (67 mg, 39 %), kuris yra alyva.

H. 4'-Brommetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoksietoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamidas

244G (67 mg) paverčiamas į atitinkamą bromidą pagal 2 bendrąjį būdą ir gaunamas **244H** (42 mg, 56 %), kuris yra alyva.

I. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2-metilpropil)-N-[(2-metoksietoksi)metil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

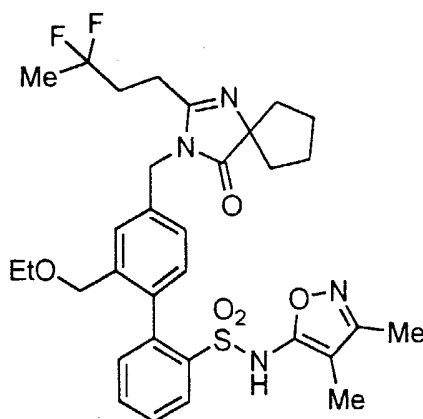
244H (42 mg) naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, gaunamas **244I** (36 mg, 45 %), kuris yra alyva.

J. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2-metilpropil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

244I (36 mg) buvo deblokuojamas pagal 7 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu, ir gaunamas norimas junginys (25 mg, 86 %), kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 58-61 °C; MS m/e 591 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 28,21 min (B metodas); grynumas pagal HPLC >98 %.

245 pavyzdys

4'-[[2-(3,3-Difluorbutil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-etoksimetil)][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. Metilo 1-[(3,3-difluorbutanoil)amino]ciklopentan-1-karboksilatas

4,4-Difluorpentano rūgštis (600 ml, 4,4 mmol, pagaminta pagal Larsson, U.; Carlson, R.; Leroy, J. Acta Chem. Scand. 1993, 47, 380-90)

tirpalas dichlormetane (10 ml) kambario temperatūroje veikiamas oksalilo chloridu (4,4 ml 2,0 M tirpalo dichlormetane, 8,8 mmol) ir DMF (10 µl). Po 20 min. mišinys nugarinamas ir pridedama 10 ml šviežio dichlormetano. Mišinys atšaldomas iki 0 °C, pridedama metilo 1-aminociklopentan-1-karboksilato hidrochlorido (1,6 g, 8,8 mmol), o po to trietilamino (3,6 ml, 26 mmol) ir DMAP (10 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Pridedama vandeninio natrio rūgščiojo karbonato tirpalo, ir mišinys ekstrahuojamas tris kartus dichlormetanu. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami natrio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:2 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **245A** (520 mg, 46 %), kuris yra oranžinė alyva.

B. 2-(3,3-Difluorbutil)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onas

245A (520 mg, 2,0 mmol) veikiamas pagal 22 pavyzdžio B stadijos metodiką. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant 1:3 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **245B** (150 mg, 33 %), kuris yra geltona alyva.

C. 4'-[[2-(3,3-Difluorbutil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il]metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-etoksimetil)-N-(2-metoksietoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

245B (75 mg, 0,42 mmol) alkilinamas 4'-brommetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-etoksimetil-N-(2-metoksietoksi)metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamidu (pagamintu kaip aprašyta 226 pavyzdyje) pagal 4 bendrąjį būdą. Negrynintas **245C** (220 mg) naudojamas kitoje stadijoje.

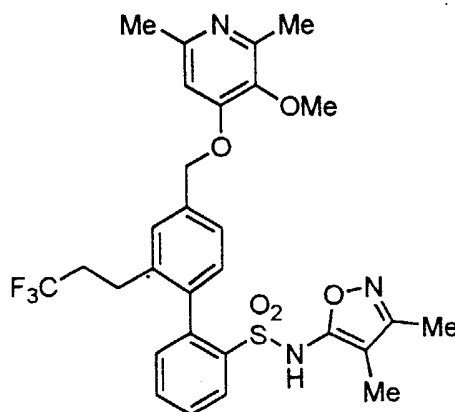
D. 4'-[[2-(3,3-Difluorbutil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il]metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-etoksimetil)[1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

245C (220 mg) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (EtOH). Negrynas produktas gryninamas preparatinės plonasluoksnės chromatografijos per silikagelį metodu, naudojant 1:1 heksanus/acetoną, ir gaunamas norimas junginys (57 mg), kuris po liofilizavimo yra balti milteliai;

MS m/e 629 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,79 min (A metodas); grynumas pagal HPLC 96 %.

246 pavyzdys

***N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas**



A. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)-*N*-[(2-trimetilsilil)etoksimetil]][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

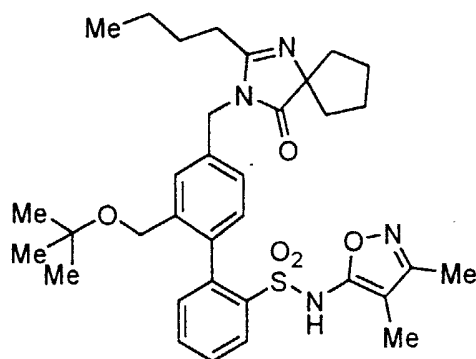
229H (400 mg, 0,60 mmol) naudojamas 3-metoksi-2,6-dimetil-4-(4H)-piridinonui alkilinti pagal 22 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eluentu naudojant 1:2 heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **246A** (130 mg), kuris yra gelsva alyva.

B. *N*-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

246A (130 mg, 0,18 mmol) deblokuojamas pagal 8 bendrąjį būdą (EtOH). Negrynas produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelį, eluentu naudojant 5 % metanolį chloroforme, ir gaunamas norimas junginys (82 mg), kuris po liofilizavimo yra šviesiai oranžiniai milteliai. MS m/e 590 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 3,35 min (A metodas); grynumas pagal HPLC 97 %.

247 pavyzdys

4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas



A. Metilo 4-brom-3-[(1,1-dimetiletoksi)metil]benzoatas

Į **240A** (4,90 g, 20 mmol) tirpalą 40 ml cikloheksano ir 20 ml dichlormetano pridedama t-butilo 2,2,2-trichloracetimidato (4,81 g, 22 mmol), o po to 0,4 ml boro trifluorido dietileterato. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Pridedama 1 g kieto natrio rūgščiojo karbonato, ir mišinys maišomas 10 min. Šis mišinys tiesiogiai chromatografuojamas per silikagelį, eliuuojant 20:1 heksanais/etilacetatu, ir gaunamas **247A** junginys, kuris yra alyva (5,33 g, 88 %).

B. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-4'-metoksikarbonil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

247A (5,3 g, 17,5 mmol) leidžiamas į Suzuki kopuliavimo reakciją pagal 1 bendrąjį būdą. Po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, gaunamas **247B** (6,4 g, 88 %), kuris yra alyva.

C. N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-4'-hidroksimetil-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

247B (6,4 g, 10,7 mmol) redukuojamas DIBAL-H pagal 230 pavyzdžio E stadijos metodiką ir gaunamas negrynintas **247C** (5,5 g, 89 %), kuris yra oranžinė alyva.

D. 4'-Brommetil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

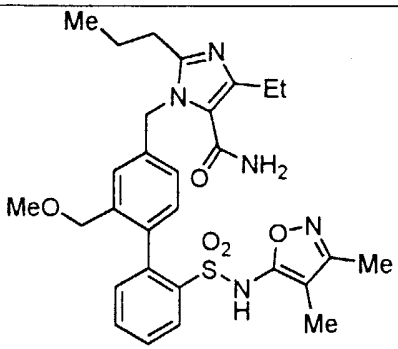
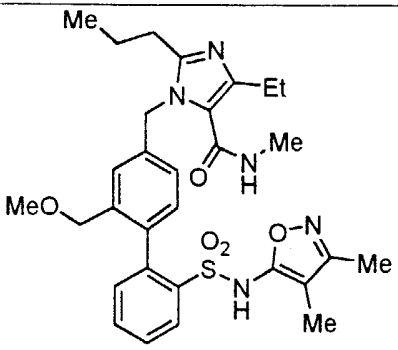
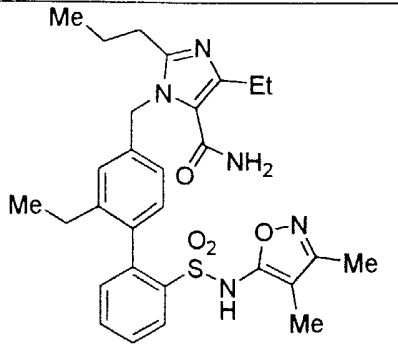
247C (5,5 g, 9,6 mmol) paverčiamas į atitinkamą bromidą pagal 2 bendrąjį būdą ir gaunamas **247D** (5,6 g, 92 %), kuris po chromatografijos per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, yra geltona alyva.

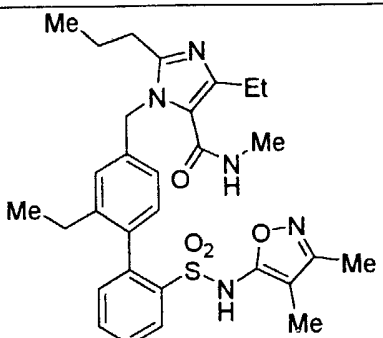
E. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-N-[(2-trimetilsilil)etoksimetil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

247D (380 mg, 0,60 mmol) buvo naudojamas 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onui alkilinti pagal 4 bendrąjį būdą. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuentu naudojant heksanus/etilacetatą, ir gaunamas **247E** (410 mg, 92 %), kuris yra gelsva alyva.

F. 4'-[(2-Butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil][1.1'-bifenil]-2-sulfonamidas

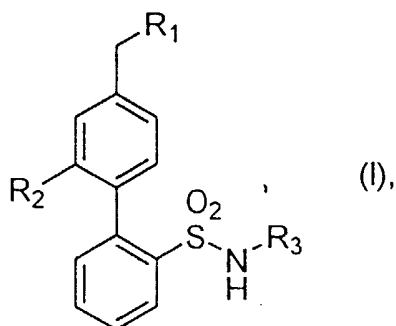
247E (410 mg, 0,55 mmol) deblokuojamas TBAF pagal 10 bendrąjį būdą. Negrynas produktas gryninamas atvirkštinių fazių preparatinės HPLC metodu ir gaunamas norimas junginys (230 mg, 66 %), kuris yra balta kieta medžiaga: MS m/e 621 (ESI+ variantas); HPLC sulaikymo laikas 20,97 min (E metodas); grynumas pagal HPLC 96 %.

P a v y z d y s	Formulė	Pavadinimas	Pra- dinė me- džia -ga	Nau- do- tas bend- rasis bū- das (iš- ei- ga, %)	M/z (MH)	Gry- nu- mas pa- gal HP LC, %	HP LC su- lai- ky- mo lai- kas, min. (me- to- das)
248		4'-[4-etil-1-[[2'- [[[(3,4-dimetil-5- izoksazolil) amino]- sulfonil-2- metoksimetil] [1,1'-bifenil]-4- il]metil]-2- propil-1H- imidazol-5- karboksamidas	P2	22 (39); 8, EtOH, 15 (96); 12 (38)	566	95	2,79 (C)
249		4'-[4-etil-1-[[2'- [[[(3,4-dimetil-5- izoksazolil)ami no]sulfonil-2- metoksimetil][1 ,1'-bifenil]-4- il]metil]-N- metil-2-propil- 1H-imidazol-5- karboksamidas	P2	22 (39); 8, EtOH, 15 (96); 12 (34)	580	96	2,90 (C)
250		4'-[4-etil-1-[[2'- [[[(3,4-dimetil-5- izoksazolil)ami no]sulfonil-2- metil][1,1'- bifenil]-4- il]metil]-2- propil-1H- imidazol-5- karboksamidas	P13	22 (56); 8, EtOH, 15 (94); 12 (38)	536	95	2,90 (C)

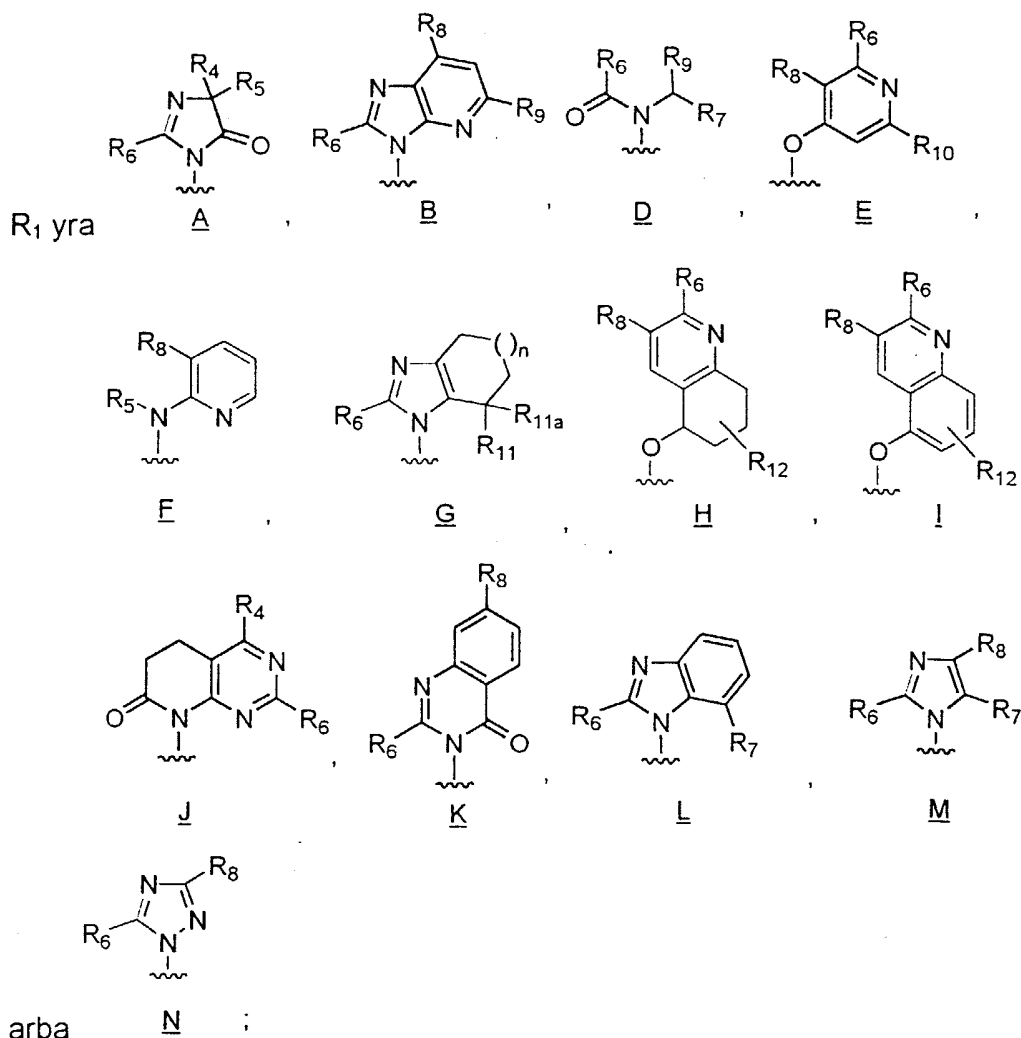
251		4'-[4-etil-1-[[2'- [[[(3,4-dimetil-5- izoksazolil)ami no]sulfonil-2- metil]](1,1'- bifenil]-4- il]metil]-N- metil-2-propil- 1H-imidazol-5- karboksamidas	P13	22 (56); 8, EtOH, 15 (94); 12 (37)	550	97	2,99 (C)
-----	---	---	-----	---	-----	----	-------------

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:



kurioje:



R₂ yra vandenilis, halogenas, -CHO, alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkenilas, alkinilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, alkoksialkoksigrupė, cianogrupė, hidroksilas, hidroksialkilas, nitrogrupė, -CH(OR₁₃)(OR₁₄), -(CH₂)_wY, su išlyga, kad kai R₁ yra B, R₂ nėra

vandenilis, halogenas, alkilas, halogenalkilas, alkoksigrupė, hidroksialkilas, nitrogrupė, $-(CH_2)_wNR_{19}R_{20}$ arba $NHSO_2R_{22}$;

R_3 yra heteroarilas;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas arba alkoksialkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo, tetrahidrofurano arba tetrahidropirano žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

R_7 yra $-CO_2R_{15}$, $-(C=O)NR_{16}R_{17}$, $-CH_2OH$, tetrazolilas, oksadiazolilas arba triazolilas, kur minėtuose tetrazolile, oksadiazolile arba triazolile gali būti pakaitų, kaip antai vandenilis, alkilas arba halogenas;

R_8 , R_9 , R_{10} ir R_{12} , nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, halogenas, alkilas, cikloalkilas, arilas, heteroarilas, arilalkilas, alkiltioalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

R_{11} ir R_{11a} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkoksigrupė, arba kartu sudaro karbonilą;

R_{13} ir R_{14} yra alkilas arba kartu sudaro 5-6-narį žiedą;

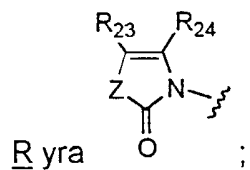
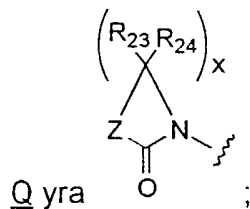
R_{15} , R_{16} ir R_{17} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas arba arilas, arba R_{16} ir R_{17} kartu gali sudaryti 4-6-narį heterociklinį žiedą;

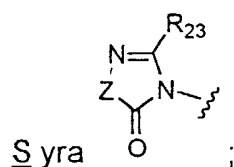
n yra 1 arba 2;

w yra 0, 1 arba 2;

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

$-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, $-SO_2R_{22}$, Q, R, arba S;

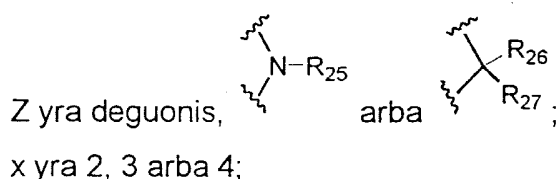




$\underline{S}$ yra ;

R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;

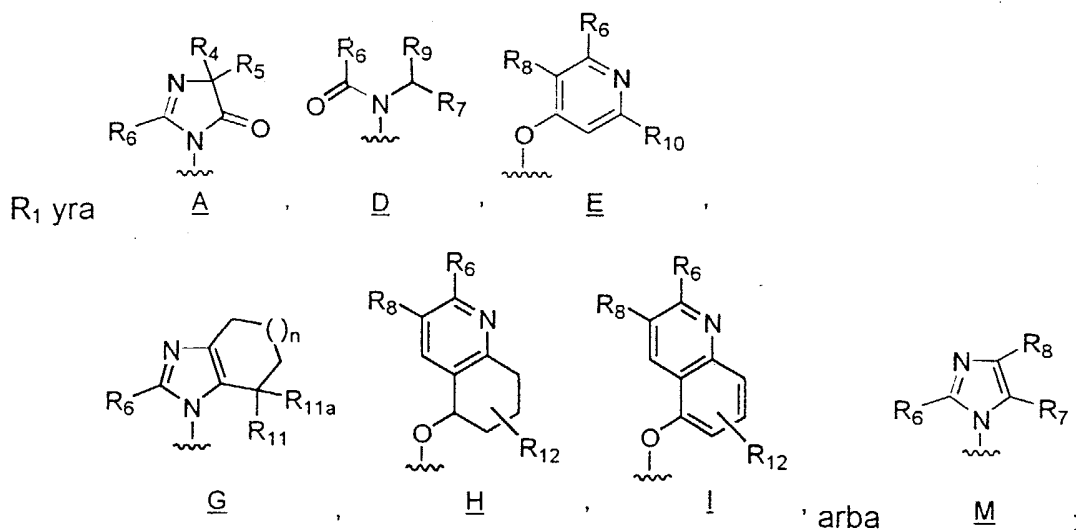
R_{23} ir R_{24} nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;

kur kiekviename iš minėtų žiedų, arile (atskirame arba kaip kitos grupės dalyje) arba heteroarile (atskirame arba kaip kitos grupės dalyje) gali būti vienas arba daugiau pakaitų, tokių kaip vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, nitrogrupė arba trifluormetilo grupė; arba jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kuriame:



R_2 yra alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, alkoksialkoksigrupė, hidroksialkilas arba $-(CH_2)_wY$;

R_3 yra izoksazolilas, piridizinilas, pirazinilas arba pirimidinilas, ir kiekvienne iš jų gali būti tokie 1-3 pakaitai: vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, trifluormetilas arba nitrogrupė;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas arba alkoksigrupė;

R_7 yra $-\text{CO}_2R_{15}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{16}R_{17}$ arba $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R_8 , R_9 , R_{10} ir R_{12} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

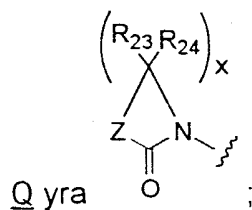
R_{11} ir R_{11a} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkoksigrupė, arba kartu sudaro karbonilą;

R_{15} , R_{16} ir R_{17} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{16} ir R_{17} kartu gali sudaryti 4-6-narį heterociklinį žiedą;

n yra 1 arba 2;

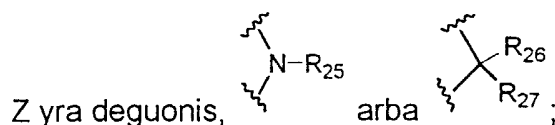
w yra 0, 1 arba 2;

Y yra $-\text{COOR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})R_{22}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{19}R_{20}$, $-\text{NR}_{21}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{NR}_{21}\text{SO}_2R_{22}$, $-\text{SO}_2R_{22}$ arba $\underline{Q}$;



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;

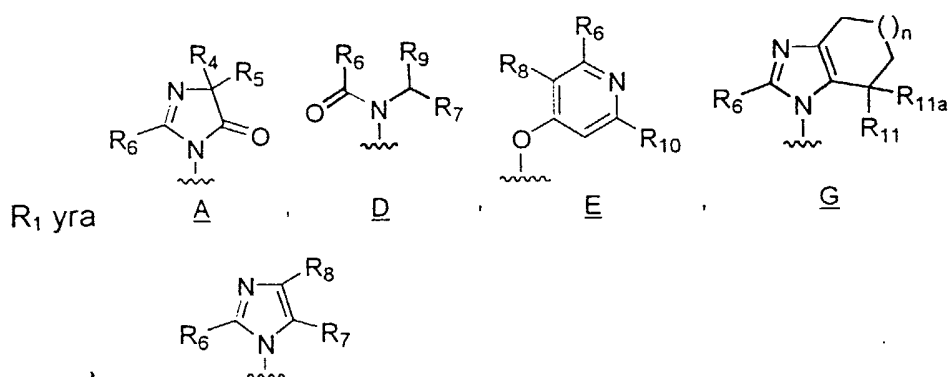
R_{23} ir R_{24} nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



x yra 2, 3 arba 4;

R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą.

3. Junginys pagal 1 punktą, kuriame:



arba M ;

R_2 yra alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, hidroksialkilas arba $-(CH_2)_wY$;

R_3 yra izoksazolilas, kuriame gali būti tokie 1 arba 2 pakaitai: vandenilis, halogenas, cianogrupė, alkilas, alkoksigrupė, trifluormetilas arba nitrogrupė;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas arba alkoksigrupė;

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

R_8 , R_9 ir R_{10} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, halogenas, alkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

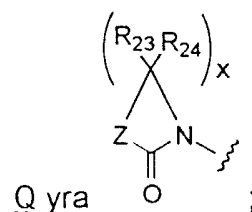
R_{11} ir R_{11a} kartu sudaro karbonilą;

R_{15} , R_{16} ir R_{17} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{16} ir R_{17} kartu gali sudaryti 4-6-narį heterociklinį žiedą;

n yra 2;

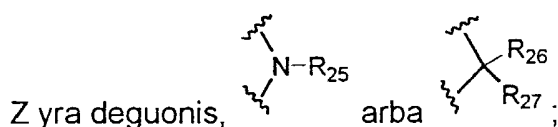
w yra 0, 1 arba 2;

Y yra $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, $-SO_2R_{22}$ arba Q;



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-7-narį heterociklinį žiedą;

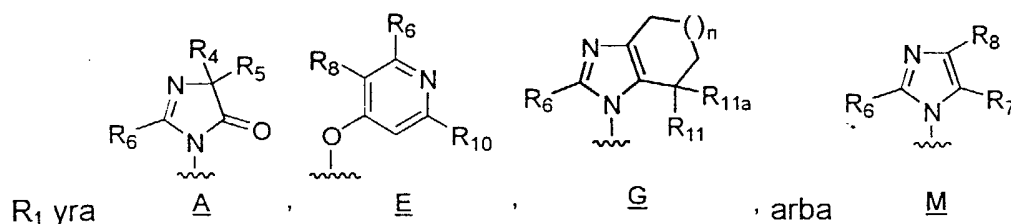
R_{23} ir R_{24} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



x yra 2, 3 arba 4;

R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą.

Junginys pagal 1 punktą, kuriame:



R_2 yra alkilas, halogenalkilas, (cikloalkil)alkilas, alkoksialkilas, halogenalkoksialkilas, alkoksigrupė, alkoksialkoksigrupė, hidroksialkilas arba $-(CH_2)_wY$;

R_3 yra izoksazol-5-ilas arba izoksazol-3-ilas, kuriuose nepriklausomai gali būti 2 iš šių pakaitų: alkilas arba halogenas;

R_4 ir R_5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra alkilas, cikloalkilas, arba R_4 ir R_5 kartu sudaro ciklobutilo, ciklopentilo arba cikloheksilo žiedą;

R_6 yra alkilas, halogenalkilas, cikloalkilas arba alkoksigrupė;

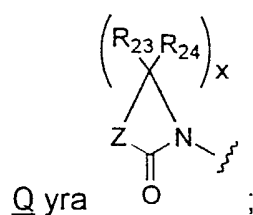
R_7 yra $-(C=O)NR_{16}R_{17}$;

R_8 ir R_{10} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, alkilas, cikloalkilas, alkoksigrupė arba alkoksialkilas;

n yra 2;

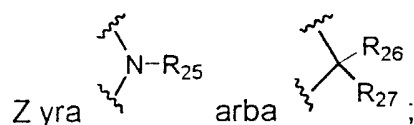
w yra 0, 1 arba 2;

Y yra $-NR_{21}(C=O)R_{22}$, $-NR_{21}(C=O)NR_{19}R_{20}$, $-NR_{21}(C=O)OR_{18}$, $-NR_{21}SO_2R_{22}$, arba Q;



R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} ir R_{22} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas, arba R_{19} ir R_{20} kartu gali sudaryti 4-, 5-, 6- arba 7-narį heterociklinį žiedą;

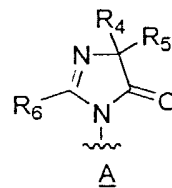
R_{23} ir R_{24} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba kartu gali sudaryti 3-7-narį cikloalkilo žiedą;



x yra 2;

R_{25} , R_{26} ir R_{27} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, alkilas arba cikloalkilas, arba R_{26} ir R_{27} kartu gali sudaryti 3-, 4-, 5-, 6- arba 7-narį cikloalkilo žiedą.

5. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R_3 yra izoksazol-5-ilas arba izoksazol-3-ilas, kuriuose nepriklausomai yra tokie 2 pakaitai: alkilas arba halogenas.

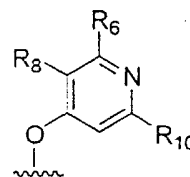


6. Junginys pagal 5 punktą, kuriame R_1 yra

7. Junginys pagal 6 punktą, kuriame R_2 yra alkilas, halogenalkilas, alkoksialkilas arba halogenalkoksialkilas.

8. Junginys pagal 6 punktą, kuriame R_2 yra $-\text{CH}_2\text{Y}$.

9. Junginys pagal 8 punktą, kuriame Y yra Q.

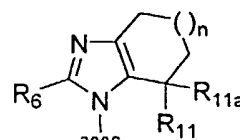


10. Junginys pagal 5 punktą, kuriame R_1 yra

11. Junginys pagal 10 punktą, kuriame R_2 yra alkilas, halogenalkilas, alkoksialkilas arba halogenalkoksialkilas.

12. Junginys pagal 10 punktą, kuriame R_2 yra $-\text{CH}_2\text{Y}$.

13. Junginys pagal 12 punktą, kuriame Y yra Q.



14. Junginys pagal 5 punktą, kuriame R_1 yra $\underline{G}$.
15. Junginys pagal 14 punktą, kuriame R_2 yra alkilas, halogenalkilas, alkoksialkilas arba halogenalkoksialkilas.
16. Junginys pagal 14 punktą, kuriame R_2 yra $-\text{CH}_2\text{Y}$.
17. Junginys pagal 16 punktą, kuriame Y yra $\underline{Q}$.
18. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R_2 yra alkoksialkilalkilas, halogenalkilas arba halogenalkoksialkilas.
19. Junginys pagal 18 punktą, kuriame R_3 yra izoksazol-5-ilas arba izoksazol-3-ilas, turintys nepriklausomai tokius 2 pakaitus: alkilą arba halogeną.
20. Junginys pagal 1 punktą, kuriame R_2 yra $-\text{CH}_2\text{Y}$.
21. Junginys pagal 20 punktą, kuriame R_3 yra izoksazol-5-ilas arba izoksazol-3-ilas, turintys nepriklausomai tokius 2 pakaitus: alkilą arba halogeną.
22. Junginys pagal 20 punktą, kuriame Y yra $\underline{Q}$.
23. Junginys pagal 22 punktą, kuriame R_3 yra izoksazol-5-ilas arba izoksazol-3-ilas, turintys nepriklausomai tokius 2 pakaitus: alkilą arba halogeną.
24. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:
 - 4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
 - 4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(metilamino)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
 - 4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
 - 4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-chlor-2-pirazinil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3,6-dimetil-2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoksi-2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

(S)-N-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)propil]pentanamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[2-(2-metoksietil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[2-(2-etoksimetil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(3-metil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksoptil)amino]-3,N-dimetilbutanamido;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksoptil)amino]-3,N-dimetilbutanamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-metoksikarbonil-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-karboksi-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-metoksikarbonil-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-karboksi-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(metoksikarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(karboksi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(N-metilkarbamoi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(N,N-dimetilkarbamoi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-etilchinolin-4-il)oksimetil]-N-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-etilchinolin-4-il)oksimetil]-N-(3-metilizoksazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(5-acetil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(5-metoksikarbonil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(5-(N,N-dimetilkarbamoi)-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-hidroksimetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-etoksimetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(3-metoksi-5-metil-2-pirazinil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(formilmetilamino)-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklopropankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,2-dimetilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbutanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoksi-N-metilacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-4-pentinamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklobutankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbutanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,2,2-trimetilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-metoksi-N-metilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-etoksi-N-metilacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-furankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,4-dimetilpentanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-tiofenkarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklopentanacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilcikloheksankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzenacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilcikloheksanacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluor-N-metilbenzenacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluor-N-metilbenzenacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluor-N-metilbenzenacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,N',N'-trimetilkarbamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-metilkarbamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties etilo esterio;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties 2-metilpropilo esterio;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,3-trimetilbutanamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-piridinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,1-dimetil-1H-pirol-2-karboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-1,2,3-tiadiazol-4-karboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-pirazinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,5-trimetil-4-izoksazolkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetil-2-tiofenkarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-tiofenkarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-ciano-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-ciano-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoksi-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-chlor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-chlor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-chlor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2,3-difluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3,4-difluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3,5-difluor-N-metilbenzamido;

4-acetil-N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-etoksi-N-metil-2-tiofenkarboksamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(propilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-okso-pentil)-L-valino metilo esterio;

N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-okso-pentil)-L-valino metilo esterio;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-propil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)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-trimetilbutanamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-okso-pentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-pentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-okso-pentil)-L-valinamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksirūgšties;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksirūgšties metilo esterio;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-fluor[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptil)-L-valinamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-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-sulfonamido;

N-[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]benzenacetamido;

N-[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-3,3-dimetilbutanamido;

2'-amino-4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-nitro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopropil)-L-izoleucinamido;

N2-(ciklopropilkarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-3-fenilpropil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oksobutil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoheksil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksobutil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopropil)-L-leucinamido;

N2-(ciklopropilkarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-3-fenilpropil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oksobutil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoheksil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksobutil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopropil)-L-valinamido;

N2-(ciklopropilkarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-3-fenilpropil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oksobutil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoheksil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksobutil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-heksil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-ciano[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-hidroksimetil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptentil)-L-valinamido;

4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido;

N,N-dimetil-4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido;

N-metil-4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptentil)-L-valinamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(hidroksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-chlor-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-fluor[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptentil)-L-valinamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(fenoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptentil)-L-valinamido;

N2-(ciklopropilkarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oksobutil)-L-valinamido;

N2-(ciklopropilkarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oksobutil)-L-valinamido;

N2-[[2-chlor-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-(ciklobutilkarbonil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamido;

1-[[2-chlor-2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksirūgšties;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(metilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

(S)-N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)karbonil]propil]pentanamido;

(S)-N-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)karbonil]propil]pentanamido;

N-(3,3-dimetilbutil)-N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(metiletoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(propoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4-chlor-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-fluor-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(1,2-dihidro-2-okso-1-piridinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2-butil-4-chlor-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-karboksamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-metil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-propil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dimetil-7-okso-2,3-dipirimidin-8-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-N-metil-3H-benzimidazol-4-karboksamido;

1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties fenilmetilo esterio;

1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 2-feniletilo esterio;

1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 2-(2-okso-1-pirolidinil)etilo esterio;

1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 3-(2-okso-1-pirolidinil)propilo esterio;

2'-ciano-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-(cianometil)-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

3-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-N-metil-2-propil-3H-imidazol-4-karboksamido;

1-[[2-chlor-2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

3-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-etil-2-propil-3H-imidazol-4-karboksamido;

3-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoksi-N-metil-3H-benzimidazol-4-karboksamido;

3-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etoksi-N,N-dimetil-3H-benzimidazol-4-karboksamido;

2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propilamino]-3-piridinkarboksirūgštis;

4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2,7-dietil-5H-pirazol[1,5-b][1,2,4]triazol-5-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[2-butil-3-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-3,4-dihidro-4-okso-6-chinazolinil]-N'-metil-N'-(1-metiletil)karbamido;

2-[[2'-[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propilamino]-N-metil-3-piridinkarboksamido;

4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-piridinil)oksi]metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

3-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etil-5-metil-3H-imidazol-4-karboksamido;

4'-[(2-butil-3,4-dihidro-4-okso-3-chinazolinil)metil]-N-(3,4-dimetil-5-
izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-
3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-
sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-[(3,3-dimetil-2-okso-
1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-
valinamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-
5-izoksazolil)-2'-[(4,4-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-
sulfonamido;

4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-
[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-2-[[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)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]-
acetamido;

4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[[(3,4-dimetil-
5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-acto rūgšties etilo esterio;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-
N2-(1-oksopentil)-N-propil-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-
N2-(1-oksopentil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-L-valinamido;

2'-chlor-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-
chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil]-2'-
(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-chlor-N-
(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-
5-izoksazolil)-2'-[(2-metilpropoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-
5-izoksazolil)-2'-[(etilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2,2,2-trifluoretoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2-fluoretoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-etoksimetil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(3-fluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-difluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2,2-trifluoretil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-[(2-metil)propoksi][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-metoksietoksi)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3-metilizoksazol-5-il)-2'-trifluormetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)-4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-trifluormetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-chlor-3-metil-5-izoksazolil)-2'-trifluormetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(N-metoksi-N-metilaminometil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoretoksimetil)-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-fluoretil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(3-metilbutil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(2-metilpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[[2-(3,3-difluorbutil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetilizoksazol-5-il)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metoksimetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metoksimetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido; ir jų druskų.

25. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(metilamino)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

(S)-N-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)propil]pentanamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[2-(2-metoksietil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[2-(2-etoksimetil)-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(2-okso-1-pirolidinil)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[(3-metil-2-okso-1-imidazolidinil)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(3-metil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamido;

(S)-2-[N-[2'-[[N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksopentil)amino]-3,N-dimetilbutanamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-metoksikarbonil-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-karboksi-2-etoksibenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-metoksikarbonil-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(7-karboksi-2-etilbenzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(metoksikarbonil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(karboksi)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(N-metilkarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(3,3-dimetil-2-oksopirolidin-1-il)metil]-4'-[(2-etoksi-7-(N,N-dimetilkarbamoil)benzimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-etilchinolin-4-il)oksimetil]-N-(3-metilizoksazol-5-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(5-acetil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(5-metoksikarbonil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(5-(N,N-dimetilkarbamoil-2-n-propil-4-chlorimidazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-hidroksimetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-etoksimetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4-brom-3-metil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(formilmetilamino)-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklopropankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,2-dimetilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbutanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoksi-N-metilacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-4-pentinamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklobutankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbutanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,2,2-trimetilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-metoksi-N-metilpropanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-etoksi-N-metilacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-furankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,4-dimetilpentanamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-tiofenkarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilciklopentanacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilcikloheksankarboksamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzenacetamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilcikloheksanacetamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-imetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-fluor-N-metilbenzenacetamido;

, N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-fluor-N-metilbenzenacetamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-fluor-N-metilbenzenacetamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,N',N'-trimetilkarbamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N'-(1,1-dimetiletil)-N-metilkarbamido;

[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties etilo esterio;

[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]metilkarbamo rūgšties 2-metilpropilo esterio;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,3-trimetilbutanamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-2-piridinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-3-piridinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,1-dimetil-1H-pirol-2-karboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metil-1,2,3-tiadiazol-4-karboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-pirazinkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3,5-trimetil-4-izoksazolkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,3-dimetil-2-tiofenkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N,5-dimetil-2-tiofenkarboksamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-ciano-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-ciano-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-metoksi-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butyl-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2-chlor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-chlor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-chlor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-2,3-difluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3,4-difluor-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3,5-difluor-N-metilbenzamido;

4-acetil-N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-N-metilbenzamido;

N-[[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]metil]-3-etoksi-N-metil-2-tiofenkarboksamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(propilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksoptil)-L-valino metilo esterio;

N-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-(1-oksoptil)-L-valino metilo esterio;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(2-propil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)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-trimetilbutanamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oksoptil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oksoptil)-L-valinamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[[[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksirūgšties;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksirūgšties metilo esterio;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-fluor[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-(cianometil)-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(cianometil)-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(cianometil)-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-ciano-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoptil)-L-valinamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-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-sulfonamido;

N-[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]benzenacetamido;

N-[4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-3,3-dimetilbutanamido;

2'-amino-4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-nitro[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-pentil)-L-izoleucinamido;

N2-(ciklopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-3-fenilpropil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-okso-butil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoheksil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-butil)-L-izoleucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-propil)-L-leucinamido;

N2-(ciklopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-3-fenilpropil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-okso-butil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoheksil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-butil)-L-leucinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopropil)-L-valinamido;

N2-(ciklopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-3-fenilpropil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(fenilacetil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(3-metil-1-oksobutil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksoheksil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksobutil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-etil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-heksil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-ciano[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-hidroksimetil[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;

4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido;

N,N-dimetil-4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido;

N-metil-4-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-karboksamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoks-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

- N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(metoksimetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;
- N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(hidroksimetil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 2'-chlor-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oksi]metil]][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-fluor[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;
- 4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(fenoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;
- N2-(ciklopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamido;
- N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oksobutil)-L-valinamido;
- N2-(ciklopropilcarbonil)-N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(metoksimetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-L-valinamido;
- N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(metoksimetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N,N-dimetil-N2-(1-oksobutil)-L-valinamido;
- N2-[[2-chlor-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;
- N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(trifluormetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-oksopentil)-L-valinamido;
- N2-(ciklobutilcarbonil)-N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-L-valinamido;
- 1-[[2-chlor-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksirūgšties;
- 4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(metilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- (S)-N-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)karbonil]propil]pentanamido;
- (S)-N-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[2-metil-1-[(4-metil-1-piperazinil)karbonil]propil]pentanamido;

N-(3,3-dimetilbutil)-N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]-sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-okso-5-pentil)-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-[(4-fluorfenil)metil]-N2-(1-okso-5-pentil)-L-valinamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(metiletoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(propoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4-chlor-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-fluor-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-[(1,2-dihidro-2-okso-1-piridinil)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(1H-pirazol-1-ilmetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2-butil-4-chlor-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-karboksamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(2-metil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(2-propil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(5,6,7,8-tetrahidro-2,4-dimetil-7-okso-2,3-dipirimidin-8-il)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-2-etil-4-chinolinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etil-N-metil-3H-benzimidazol-4-karboksamido;

1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties fenilmetilo esterio;

1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 2-feniletilo esterio;

1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 2-(2-okso-1-pirolidinil)etilo esterio;

1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etil-1H-benzimidazol-7-karboksirūgšties 3-(2-okso-1-pirolidinil)propilo esterio;

2'-ciano-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil]-
[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-(cianometil)-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-
8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-
etil-N-metil-2-propil-3H-imidazol-4-karboksamido;

1-[[2-chlor-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-
il]metil]-4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-5-
etil-2-propil-3H-imidazol-4-karboksamido;

3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etoksi-N-metil-3H-benzimidazol-4-karboksamido;

3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-
etoksi-N,N-dimetil-3H-benzimidazol-4-karboksamido;

2-[[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-
il]metil]propilamino]-3-piridinkarboksirūgšties;

4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-
izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-
1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2,7-dietil-5H-pirazol[1,5-b][1,2,4]triazol-5-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-
izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[2-butil-3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-
il]metil]-3,4-dihidro-4-okso-6-chinazolinil]-N'-metil-N'-(1-metiletil)karbamido;

2-[[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]propilamino]-N-metil-3-piridinkarboksamido;

4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-piridinil)oksi]metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil]-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-okso-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(metoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

3-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-karboksamido;

4'-[(2-butil-3,4-dihidro-4-okso-3-chinazolinil)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-N2-(1-okso-pentil)-L-valinamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(4,4-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(3,3-dimetil-2-okso-1-pirolidinil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-[2-[[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)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]-acetamido;

4-[(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil]-2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-acto rūgšties etilo esterio;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-okso-pentil)-N-propil-L-valinamido;

N2-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N2-(1-oksoptil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-L-valinamido;

2'-chlor-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil]-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(2-etil-4-chinolinil)oksi]metil]-2'-(trifluormetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-chlor-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(2-metilpropoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(etilsulfonil)amino][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(2,2,2-trifluoretoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-[(2-fluoretoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-etoksimetil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-[(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-(3-fluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(1,1-difluoretil)-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2,2-trifluoretil)-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-[(2-metil)propoksi][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-(2-metoksietoksi)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-butil-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(N-metoksi-N-metilaminoetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-2'-(2,2-difluoretoksimetil)-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-(2-fluoretil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-(2-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-(3-metilbutil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-(2-metilpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-(3,3-difluorbutil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetilizoksazol-3-il)-2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metoksimetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metoksimetil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-metil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido ir jų druskų.

26. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti nuo endotelino arba nuo angiotenzino-II priklausomo susirgimo gydymui/

27. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti hipertenzijos gydymui.

28. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti plautinės hipertenzijos gydymui.

29. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti pirminės plautinės hipertenzijos gydymui.

30. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti hipertenzijos dėl mažo renino kiekio gydymui.

31. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymui.

32. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti vyrų arba moterų seksualinės funkcijos sutrikimo gydymui.

33. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti širdies nepakankamumo gydymui.

34. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti aterosklerozės gydymui.

35. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti restenozės gydymui.

36. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti endotoksemijos gydymui.

37. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti ląstelių augimo inhibavimui.

38. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti vėžio gydymui.

39. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti migrenos gydymui.

40. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti astmos gydymui.

41. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti išemijos gydymui.

42. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti povoratinklinės hemoragijos gydymui.

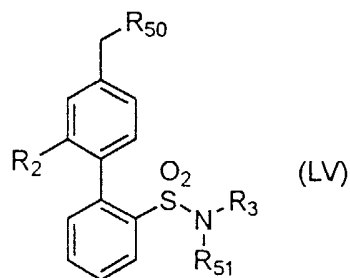
43. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti gerybinės prostatos hipertrofijos gydymui.

44. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti inkstų, glomerulių arba mezangijų ląstelių sutrikimų gydymui.

45. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti ūmaus arba chroniško inkstų nepakankamumo gydymui.

46. Farmacinė kompozicija nuo endotelino arba nuo angiotenzino-II priklausančių sutrikimų gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina farmaciškai priimtinas tirpiklis arba skiediklis ir bent vieno junginio pagal 1 punktą efektyvus kiekis.

47. Junginys, kurio formulė



kurioje

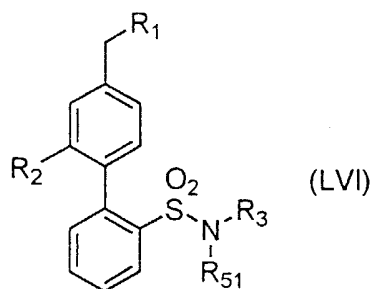
R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte;

R_{50} yra hidroksilas, chloras, bromas, jodas, $-\text{OSO}_2$ -alkilas arba $-\text{OSO}_2$ -arilas; o

R_{51} yra vandenilis arba tinkama azotą blokuojanti grupė.

48. Junginys pagal 47 punktą, kuriame R_{51} yra $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ arba $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -arilas.

49. Junginys, kurio formulė



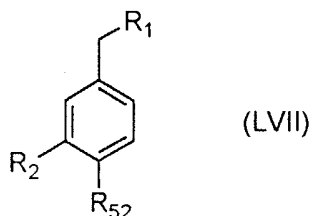
kurioje

R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o

R_{51} yra tinkama azotą blokuojanti grupė.

50. Junginys pagal 49 punktą, kuriame R_{51} yra $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ arba $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -arilas.

51. Junginys, kurio formulė

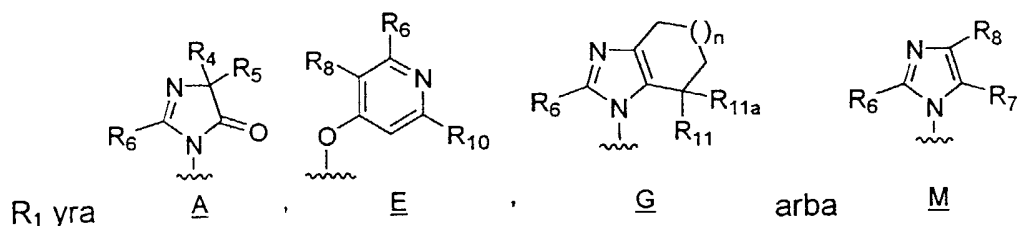


kurioje

R_1 ir R_2 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o

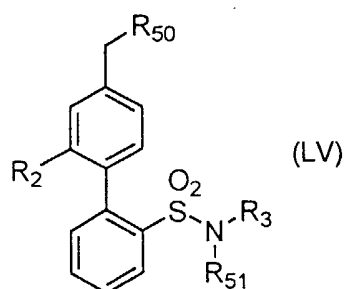
R_{52} yra chloras, bromas, jodas arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

52. Junginys pagal 51 punktą, kuriame



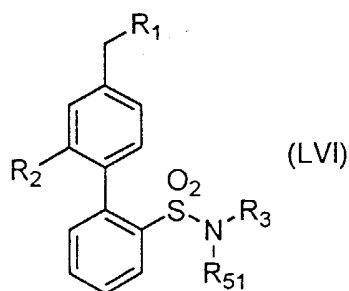
53. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima tokias stadijas:

a) atskylančios grupės R_{50} pakeitimą per R_1 -H junginio anijoną junginyje, kurio formulė:



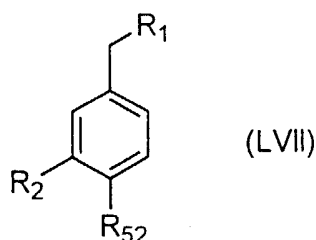
kur R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, R_{50} yra hidroksilas, chloras, bromas, jodas, $-\text{OSO}_2$ -alkilas arba $-\text{OSO}_2$ -arilas, o R_{51} yra vandenilis arba tinkama azotą blokuojanti grupė, naudojant Mitsunobu reakciją arba S_N1 arba S_N2 pakeitimo reakciją, ir atskleidiant minėtą azotą blokuojančią grupę reikiamomis sąlygomis;

b) azotą blokuojančios grupės R_{51} atskėlimą iš junginio, kurio formulė

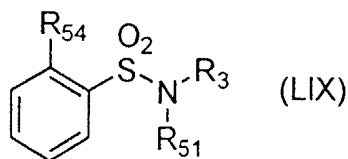


kur R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o R_{51} yra tinkama azotą blokuojanti grupė;

c) junginio, kurio formulė

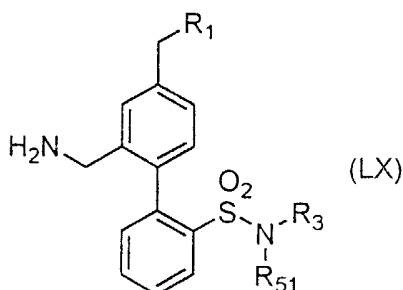


metaloorganinį kopuliavimą su junginiu, kurio formulė



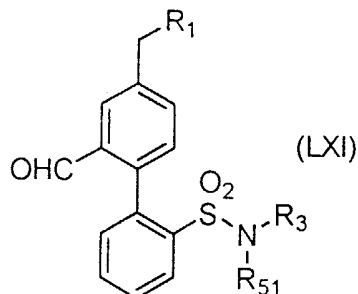
kur R_1 , R_2 ir R_3 yra tokie, kaip apibūdinta aprašant I formulės junginius, o R_{51} yra tinkama azotą blokuojanti grupė; kai R_{52} yra chloras, bromas, jodas arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, tai R_{54} yra boro rūgštis, boro rūgšties esterio arba stanano darinys; kai R_{52} yra boro rūgštis, boro rūgšties esterio arba stanano darinys, tai R_{54} yra chloras, bromas, jodas arba $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$;

d) junginio, kurio formulė

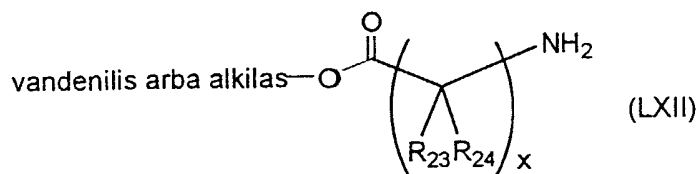


kur R_1 ir R_2 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o R_{51} yra vandenilis arba tinkama azotą blokuojanti grupė, acilinimą acilinimo agentu, kurio formulė $R_{55}-(\text{C}=\text{O})R_{22}$, $R_{19}\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $R_{55}-\text{CO}_2R_{18}$, $R_{55}\text{SO}_2R_{22}$, kur R_{18} , R_{19} ir R_{22} yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o R_{55} yra rūgštį aktyvuojanti grupė, arba padaroma naudojant rūgštį aktyvuojantį agentą, ir atskeliant minėtą azotą blokuojančią grupę tinkamomis sąlygomis; arba

e) junginio, kurio formulė



kur R_1 ir R_2 yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, o R_{51} yra vandenilis arba tinkama azotą blokuojanti grupė, redukcinį amininimą aminu, kurio formulė



kur R_{23} , R_{24} yra tokie, kaip apibūdinta 1 punkte, ir atskeliant azotą blokuojančią grupę tinkamomis sąlygomis.

54. Junginys pagal 1 punktą, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-etil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-etoksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-etil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-etoksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-etil-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-etoksietil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-etil-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(2-etoksietil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-4-izoksazolil)-2'-etil-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(2-etoksietil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-etil-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(2,2-dimetilpropil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(2,2-etoksietil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

2'-[(1,1-dimetiletoksi)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(1-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(1-hidroksi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1-hidroksi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroksi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(1-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(1-hidroksi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1-hidroksi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroksietil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1-hidroksi-1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-oksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1,2,3,4-tetrahidrofur-1-il)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(3,3,3-trifluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(3,3,3-trifluoropropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

- N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(3,3,3-trifluorpropil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(2-fluoretoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(2-fluoretoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(2-fluoretoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(2-fluoretoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 4'-[[2-(2,2-difluorbutil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 4'-[[2-(2,2-difluorbutil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 4'-[[2-(3,3,3-trifluorbutil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 4'-[[2-(3,3,3-trifluorbutil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 4'-[[2-(3,3,3-trifluorbutil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 4'-[[2-(3,3,3-trifluorbutil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;
- 4'-[[2-(3,3,3-trifluorpropil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(etoksimetil)[1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[[2-(3,3,3-trifluorpropil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(etoksimetil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[[2-(3,3,3-trifluorpropil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-propil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[[2-(3,3,3-trifluorpropil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-propil][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1,1-difluorpropil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[[[(3-metoksi-2,6-dimetil-4-piridinil)oksi]metil]-2'-(1,1-difluorpropil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1,1-difluorpropil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-4'-[(1,4,5,6,7,8-heksahidro-8-oxo-2-propil-1-cikloheptimidazolil)metil]-2'-(1,1-difluorpropil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-izoksazolil)-2'-(1,1-difluorpropil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido;

4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-3-il)metil]-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)-2'-(1,1-difluorpropil)][1,1'-bifenil]-2-sulfonamido; ir jo druskų;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-etil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-propil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(2-fluoretoksimetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(etoksimetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

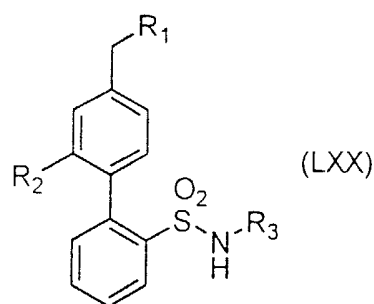
4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-etil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-propil]][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(2-fluoretoksimetil)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;

- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(3,4-dimetil-5-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(etoksimetil)]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-etil]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-propil]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(2-fluoretoksimetil)]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(etoksimetil)]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-N-metil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-etil]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-propil]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(2-fluoretoksimetil)]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido;
- 4'-[4-etil-1-[[2'-[[[(4,5-dimetil-3-izoksazolil)amino]sulfonil]-2-(etoksimetil)]]1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksamido.

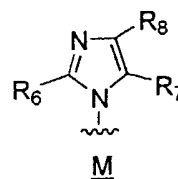
55. Junginys, kurio formulė LXX:



kurioje R_2 yra toks, kaip apibūdinta 1 punkte;

R_3 yra izoksazol-5-ilas arba izoksazol-3-ilas, kuriuose nepriklausomai yra tokie 2 pakaitai: alkilas arba halogenas; o

R_1 yra bet kokia grupė, kad gautas junginys turėtų mažesnę nei 5 mikromoliai afiniškumą (IC_{50}) ir AT_1 ir ET_A receptoriams.



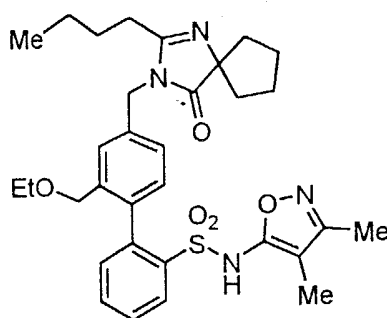
56. Junginys pagal 5 punktą, kuriame R_1 yra

57. Junginys pagal 56 punktą, kuriame R_2 yra alkilas, halogenalkilas, alkoksialkilas arba halogenalkoksialkilas.

58. Junginys pagal 56 punktą, kuriame R_2 yra $-\text{CH}_2\text{Y}$.

59. Junginys pagal 58 punktą, kuriame Y yra $\underline{Q}$.

60. Junginys



enantiomerai, diasteriomerai ir jų druskos.