(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0036943**

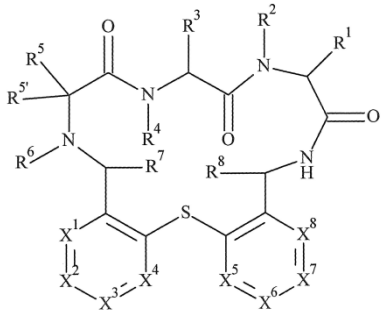
(51)[8] **C07K 5/02**; A61P 31/04; C07D 513/04; A61K 38/00; C07D 417/06

(13) **B**

(21) 1-2018-01650 (22) 24/10/2016
(86) PCT/EP2016/075499 24/10/2016 (87) WO 2017/072062 04/05/2017
(30) 15191743.2 27/10/2015 EP; PCT/CN2016/100125 26/09/2016 CN
(45) 25/09/2023 426 (43) 25/10/2018 367A
(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) ALANINE, Alexander (GB); BEIGNET, Julien (FR); BLEICHER, Konrad (DE); FASCHING, Bernhard (AT); HILPERT, Hans (CH); HU, Taishan (CN); MACDONALD, Dwight (CA); JACKSON, Stephen (CA); KOLCZEWSKI, Sabine (DE); KROLL, Carsten (DE); SCHAEUBLIN, Adrian (CH); SHEN, Hong (US); STOLL, Theodor (CH); THOMAS, Helmut (DE); WAHHAB, Amal (CA); ZAMPALONI, Claudia (IT).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CẤU TRÚC VÒNG LỚN PEPTIT KHÁNG ACINETOBACTER BAUMANNII, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



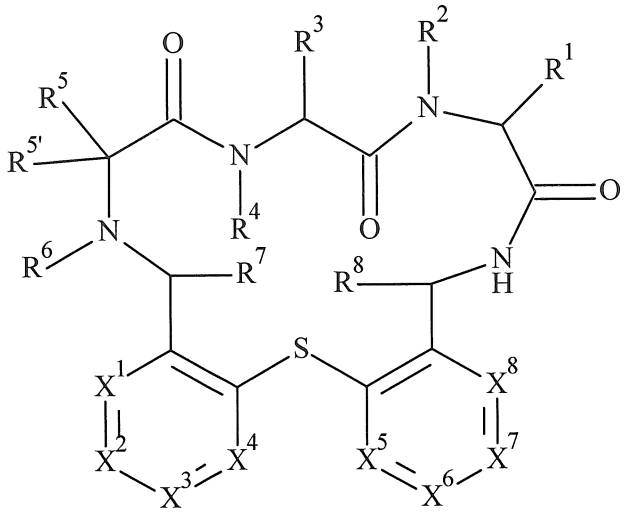
(I)

trong đó X^1 đến X^8 và R^1 đến R^8 là được mô tả trong bản mô tả này, cũng như các muối dược dụng của chúng. Ngoài ra, sáng chế còn liên quan đến việc điều chế các hợp chất có công thức (I), dược phẩm chứa chúng và sử dụng chúng làm thuốc để điều trị các bệnh và nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mà thể hiện hoạt tính chống lại *Acinetobacter baumannii*, quy trình sản xuất chúng, dược phẩm chứa các hợp chất này và sử dụng các hợp chất này làm thuốc để điều trị các bệnh và nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* gây ra.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó X^1 đến X^8 và R^1 đến R^8 là như được mô tả trong bản mô tả này, và các muối dược dụng của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Acinetobacter baumannii là vi khuẩn không lên men, ưa khí, âm tính với gram đã được thừa nhận trong nhiều thập kỷ qua là mầm bệnh nổi lên với các lựa chọn điều trị rất hạn chế.

A. baumannii được xem là mối đe dọa nghiêm trọng theo Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh Hoa Kỳ (the US Centers for Disease Control and Prevention) và thuộc về cái gọi là các mầm bệnh 'ESKAPE' (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus,*

Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter species & E. coli) mà gần đây là nguyên nhân gây ra phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn bệnh viện và hoạt tính "trốn thoát" một cách hiệu quả của các tác nhân kháng vi khuẩn.

A. baumannii thường gặp nhất ở các khu vực chăm sóc tăng cường và các khu vực phẫu thuật, ở những nơi đó việc sử dụng chất kháng sinh mạnh đã cho phép lựa chọn để kháng với tất cả các chất kháng vi sinh vật đã biết và ở đó nó gây ra nhiễm trùng bao gồm nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương.

A. baumannii có khả năng đặc biệt là làm điều tiết tăng và có được tính kháng nhất định và cho thấy sự tồn tại lâu dài trong môi trường mà cho phép sống sót và phát tán nó trong bệnh viện, làm cho sinh vật này là nguyên nhân thường xuyên nhất gây bùng nổ mầm bệnh liên quan đến chăm sóc sức khỏe, nhiễm trùng và ảnh hưởng đến da.

Do việc tăng sức kháng chất kháng sinh đối với hầu hết nếu như không phải tất cả các lựa chọn trị liệu sẵn có, các nhiễm khuẩn *A. baumanniii* kháng đa thuốc (Muti-Drug Resistant-MDR), đặc biệt là các nhiễm khuẩn do các loài *A. baumannii* kháng Carbapenem gây ra, là cực kỳ khó khăn hoặc thậm chí không thể điều trị với tỷ lệ tử vong cao cũng như tỷ lệ mắc bệnh và thời gian ở lại khu vực chăm sóc tăng cường.

Acinetobacter baumannii đã được xác định và vẫn giữ được "một ví dụ quan trọng về ghép cặp sai giữa nhu cầu y tế và nghiên cứu kháng vi khuẩn hiện tại và nguồn cung cấp phát triển" ("a prime example of a mismatch between unmet medical needs và the current antimicrobial research and development pipeline") theo Lực lượng chuyên trách về tính khả dụng kháng vi sinh vật (AATF - Antimicrobial Availability Task Force) của Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA - the Infectious Diseases Society of America). Như vậy, vẫn có nhu cầu cao và sự cần thiết để nhận ra các hợp chất thích hợp để điều trị các bệnh và các nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* gây ra.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất một loại hợp chất hóa học mới (cấu trúc vòng lớn peptit) thể hiện hoạt tính chống lại sự dễ bị ảnh hưởng bởi thuốc cũng như các chủng kháng thuốc của *Acinetobacter baumannii*. Các phân tử này đã được thử nghiệm đều đặn chống lại sự dễ bị ảnh hưởng bởi thuốc của các chủng *A. baumannii* (ATCC19606 và ATCC 17978) và ngoài ra trên một panen gồm mười thể phân lập lâm sàng. Một số phân tử đại diện được chọn cho việc chéo hình *in vivo*. Cả hai profin dược động học cũng như hiệu quả trong mẫu nhiễm khuẩn máu ở chuột là chỉ báo của tiềm năng lớn để phát triển thêm nhóm hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về. Mặc dù các phương pháp và các nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và các nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm của sáng chế, các phương pháp và các nguyên liệu thích hợp được mô tả dưới đây.

Tất cả các tài liệu công bố, các đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, các bằng sáng chế, và các tài liệu viện dẫn khác được đề cập trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Danh pháp được sử dụng trong đơn sáng chế này dựa vào danh pháp theo hệ IUPAC, trừ khi có quy định khác.

AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) đối với ISIS/Draw được sử dụng để tạo ra các tên hóa học IUPAC.

Bất kỳ hóa trị mở nào xuất hiện trên nguyên tử cacbon, oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ trong các cấu trúc ở đây chỉ ra sự có mặt của hydro, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "gốc" chỉ nguyên tử hoặc nhóm của các nguyên tử liên kết hóa học mà được gắn vào nguyên tử hoặc phân tử khác nữa bằng một hoặc nhiều liên kết hóa học bằng cách đó tạo thành một phần của một phân tử. Ví dụ, các biến thể R^1, R^2 và R^3 có công thức

(I) dùng để chỉ các gốc mà được gắn vào cấu trúc lõi có công thức (I) bằng một liên kết cộng hóa trị.

Khi chỉ ra số các phần tử thế, thuật ngữ "một hoặc nhiều" chỉ từ một phần tử thế đến số phần tử thế thay thế cao nhất có thể, tức là thay thế từ một nguyên tử hydro cho đến việc thay thế của tất cả các nguyên tử hydro bằng các phần tử thế.

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc" tùy chọn" dùng để chỉ trường hợp hoặc khả năng được mô tả tiếp theo nhưng có thể không cần diễn ra, và bản mô tả bao gồm các trường hợp mà ở đó trường hợp hoặc khả năng có thể xảy ra hoặc cả các trường hợp không xảy ra.

Thuật ngữ "phần tử thế" dùng để chỉ nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử thay thế nguyên tử hydro trên phân tử gốc.

Thuật ngữ "được thế" dùng để chỉ nhóm cụ thể mang một hoặc nhiều phần tử thế. Trong khi một nhóm bất kỳ có thể mang nhiều phần tử thế và một loạt phần tử thế có thể được đề xuất, phần tử thế này được chọn độc lập và không cần phải giống nhau. Thuật ngữ "không được thế" có nghĩa là nhóm cụ thể không mang phần tử thế. Thuật ngữ "được thế tùy ý" có nghĩa là nhóm cụ thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, độc lập được chọn từ nhóm của các phần tử thế có thể. Khi chỉ ra số các phần tử thế, thuật ngữ "một hoặc nhiều" có nghĩa là từ một phần tử thế đến số phần tử thế thay thế có thể cao nhất, tức là thay thế từ một nguyên tử hydro cho đến việc thay thế tất cả các nguyên tử hydro bằng các phần tử thế.

Thuật ngữ "(các) hợp chất của sáng chế" và "(các) hợp chất theo sáng chế" đề cập đến các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả và các chất đồng phân lập thể, các chất hỗ biến, các solvat, và các muối (ví dụ, các muối dược dụng) của chúng. Khi các hợp chất của sáng chế là các chất rắn, cần được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà các hợp chất này, và các solvat và các muối của chúng, có thể tồn tại ở dưới dạng rắn khác nhau, cụ thể là các dạng tinh thể khác nhau, tất cả trong số các dạng này được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế và các công thức cụ thể.

Thuật ngữ, "các chất có liên quan về cấu trúc" dùng để chỉ các chất có chung cấu trúc thông thường hoặc cấu trúc lõi của chất mà có hoạt tính sinh học, như mang tính dược

hoặc mang tính khứu giác thông thường. Tuy nhiên, các chất có liên quan về cấu trúc có thể khác so với nhau trong các nhóm phần tử thế của chúng.

Thuật ngữ "các este dược dụng" dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất của sáng chế, trong đó nhóm carboxy đã được chuyển hóa thành este, trong đó nhóm carboxy có nghĩa là -C(O)O-. Các este metyl-, etyl-, metoxymetyl-, metylthiometyl-, và pivaloyloxymetyl là những ví dụ về các este thích hợp này. Thuật ngữ "các este dược dụng" còn bao gồm các dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế trong đó các nhóm hydroxy đã được chuyển hóa thành các este tương ứng với các axit vô cơ hoặc axit hữu cơ như axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit xitric, axit formic, axit maleic, axit axetic, axit suxinic, axit tartric, axit metansulfonic, hoặc axit p-toluensulfonic, và không độc cho các sinh vật sống.

Thuật ngữ "các muối dược dụng" dùng để chỉ các muối không có hoạt tính sinh học hoặc các hoạt tính không mong muốn khác. Các muối dược dụng bao gồm cả các muối cộng axit và bazơ.

Thuật ngữ "muối cộng axit dược dụng" dùng để chỉ các muối dược dụng được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit cacbonic, axit phosphoric, và các axit hữu cơ được chọn từ các các lớp axit béo, axit vòng béo, axit thơm, axit thơm béo, dị vòng, axit carboxylic, và axit sulfonic của các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit gluconic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit anthranilic, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salixyclic.

Thuật ngữ "muối cộng bazơ dược dụng" dùng để chỉ các muối dược dụng được tạo thành với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Các ví dụ về các bazơ vô cơ có thể chấp nhận được bao gồm các muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và nhôm. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ không độc dược dụng bao gồm các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin,

trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dietylaminoetanol, trimetamin, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, các purin, piperizin, piperidin, N-etylpiperidin, và các nhựa polyamin.

Các định nghĩa hóa học lập thể và các quy tắc được sử dụng trong bản mô tả nhìn chung là theo S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. và Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Trong khi mô tả hợp chất có hoạt tính quang học, các tiền tố D và L, hoặc R và S, được dùng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử về (các) tâm không đối xứng của nó. Phần tử thế được gắn vào các tâm không đối xứng trong khi xem xét được xếp lại theo quy tắc trình tự của Cahn, Ingold và Prelog. (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511). Các tiền tố D và L hoặc (+) và (-) được dùng để chỉ dấu hiệu quay của ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất, trong đó (-) hoặc L chỉ ra rằng hợp chất này là hợp chất quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc D chỉ ra rằng hợp chất này là hợp chất quay phải.

Thuật ngữ "halo", "halogen", và "halogenua" được dùng thay thế nhau trong bản mô tả và dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Các ví dụ cụ thể về halo là flo và clo.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, alkyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và theo các phương án cụ thể hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, hoặc tert-butyl. Các ví dụ cụ thể về alkyl là metyl, etyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl và tert-butyl, cụ thể nhất là metyl và etyl.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm có công thức -O-R', trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các gốc alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, isopropoxy, và tert-butoxy. Các ví dụ cụ thể về alkoxy là metoxy.

Thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử halogen của nhóm alkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm

monoflo-, diflo- hoặc triflo-metyl, -etyl hoặc -propyl, ví dụ, 3,3,3-triflopropyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, flometyl, hoặc triflometyl. Thuật ngữ "perhaloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ cụ thể về haloalkyl là triflometyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong các nguyên tử halogen của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về haloalkoxyl bao gồm monoflo-, diflo- hoặc triflo-metoxy, -etoxy hoặc -propoxy, ví dụ 3,3,3-triflopropoxy, 2-floetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, flometoxy, hoặc triflometoxy. Thuật ngữ "perhaloalkoxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong các nguyên tử halogen của nhóm alkyl đã được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các ví dụ về hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl, 2-hydroxy-1-hydroxymetyletyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl hoặc 2-(hydroxymetyl)-3-hydroxypropyl.

Thuật ngữ "hệ nhân hai vòng" dùng để chỉ hai vòng được ngưng tụ với nhau qua liên kết đơn hoặc đôi thường (hệ nhân hai vòng được tạo vòng), thông qua trình tự của ba hoặc nhiều nguyên tử thường (hệ nhân hai vòng được tạo cầu) hoặc thông qua nguyên tử đơn thường (hệ nhân hai vòng dạng vòng xoắn). Các hệ nhân hai vòng có thể là no, không no một phần, không no hoặc thơm. Các hệ nhân hai vòng có thể bao gồm các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng no, hóa trị một có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Hai vòng có nghĩa là bao gồm hai vòng cacbon no thường có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl cụ thể là một vòng. Các ví dụ về

xycloalkyl một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ đối với xycloalkyl hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl. Xycloalkyl cụ thể là xyclopropyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ hệ nhân một vòng hoặc hai vòng, no hoặc không no một phần, hóa trị một có từ 3 đến 9 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Theo các phương án cụ thể, heteroxycloalkyl là hệ nhân một vòng, no, hóa trị một có 4 đến 7 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O và S, các nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Các ví dụ đối với heteroxycloalkyl no, một vòng là aziridinyl, oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-thienyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperazinyl, hoặc oxazepanyl. Các ví dụ đối với heteroxycloalkyl no, hai vòng là 8-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, quinuclidinyl, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, 3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-thia-9-aza-bixyclo[3.3.1]-nonyl. Các ví dụ đối với heteroxycloalkyl không no một phần là dihydrofuryl, imidazolinyl, dihydro-oxazolyl, tetrahydro-pyridinyl, hoặc dihydropyranyl. Các ví dụ cụ thể đối với heteroxycloalkyl là pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 2-oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]heptyl và dihydropyranyl. Các ví dụ cụ thể về heteroxycloalkyl no là pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl và 2-oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]heptyl. Các ví dụ cụ thể về heteroxycloalkyl không no một phần là dihydropyranyl và dihydroindolyl.

Thuật ngữ "thơm" dùng để chỉ khái niệm về tính thơm thông thường như được xác định trong tài liệu chuyên ngành, cụ thể trong IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ hệ vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng, thơm, hóa trị một chứa từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Các ví dụ về các gốc aryl bao gồm phenyl và naphtyl, cụ thể nhất là phenyl. Aryl cụ thể được thế bằng aryl là biphenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hệ nhân dị vòng một vòng hoặc hai vòng, thơm, hóa trị một chứa từ 5 đến 12 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, các nguyên tử còn lại trong vòng là cacbon. Các ví dụ về các gốc heteroaryl bao gồm pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, azepinyl, diazepinyl, isoxazolyl, benzofuranyl, isothiazolyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, isobenzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzooxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, hoặc quinoxalinyl. Các ví dụ cụ thể về heteroaryl là imidazolyl, pyrazolyl, pyrolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, indolyl và quinolyl. Các ví dụ cụ thể nhất về heteroaryl là pyridinyl và indolyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" dùng để chỉ nhóm phong bế chọn lọc điểm phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được thực hiện chọn lọc ở điểm phản ứng không được bảo vệ khác nữa theo nghĩa thường có liên quan đến nhóm bảo vệ trong hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ ví dụ là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ carboxy hoặc các nhóm bảo vệ hydroxy.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ amino" dùng để chỉ các nhóm dùng để bảo vệ nhóm amino và bao gồm benzyl, benzyloxycarbonyl (carbobenzyloxy, CBZ), Fmoc (9-Fluorenylmetyloxycarbonyl), p-metoxybenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (BOC), và trifloaxetyl. Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, và T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley

and Sons, New York, NY, 1981. Thuật ngữ "nhóm amino được bảo vệ" dùng để chỉ nhóm amino được thế bằng các nhóm bảo vệ amino.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ carboxy" dùng để chỉ các nhóm dùng để bảo vệ nhóm carboxy và bao gồm các nhóm este và các nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm este này bao gồm các este arylalkyl được thế, bao gồm các este với các benzyl được thế, như 4-nitrobenzyl, 4-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxybenzyl, 2,4-dimetoxybenzyl, 2,4,6-trimetoxybenzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, pentametylbenzyl, 3,4-metylendioxybenzyl, benzhydryl, 4,4'-dimetoxybenzhydryl, 2,2',4,4'-tetrametoxybenzhydryl, các este có alkyl hoặc alkyl được thế như metyl, etyl, t-butyl alyl hoặc t-amyl, triphenylmetyl (trityl), 4-metoxytrityl, 4,4'-dimetoxytrityl, 4,4',4"-trimetoxytrityl, 2-phenylprop-2-yl, các thioeste như t-butyl thioeste, các este silyl như trimetylsilyl, các este t-butyldimetylsilyl, phenaxyl, 2,2,2-tricloetyl, beta-(trimetylsilyl)etyl, beta-(di(n-butyl)metylsilyl)etyl, p-toluensulfonyletyl, 4-nitrobenzylsulfonyletyl, alyl, xinnamyl, và 1-(trimetylsilylmetyl)prop-1-en-3-yl. Ví dụ khác nữa về các nhóm bảo vệ carboxy là các nhóm heteroxycloalkyl như 1,3-oxazolinyl. Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y., 1991, chapter 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 5, và T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5. Thuật ngữ "nhóm carboxy được bảo vệ" dùng để chỉ nhóm carboxy được thế bằng nhóm bảo vệ carboxy.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ hydroxy" dùng để chỉ các nhóm được dùng để bảo vệ nhóm hydroxy và bao gồm các nhóm tạo thành este và ete, cụ thể là các nhóm tetrahydropyranyloxy, benzoyl, axetoxy, carbamoyloxy, benzyl, và các silylete (ví dụ, TBS, TBDPS). Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, và T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New

York, NY, 1981. Thuật ngữ "nhóm hydroxy được bảo vệ" đề cập đến nhóm hydroxy được thế bằng nhóm bảo vệ hydroxy.

Thuật ngữ "loại bảo vệ" hoặc "loại bỏ bảo vệ" dùng để chỉ quá trình mà thông qua quá trình đó nhóm bảo vệ được loại bỏ sau khi hoàn thành phản ứng chọn lọc. Việc loại bỏ các chất phản ứng bảo vệ bao gồm các axit, các bazơ hoặc hydro, cụ thể là kali hoặc natri cacbonat, lithi hydroxit trong các dung dịch rượu, kẽm trong metanol, axit axetic, axit trifloaxetic, các chất xúc tác paladi, hoặc bo tribromua.

Thuật ngữ "thành phần dược tính" (hoặc "API – active pharmaceutical ingredient") dùng để chỉ hợp chất hoặc phân tử trong dược phẩm mà có hoạt tính sinh học cụ thể.

Các thuật ngữ "dược phẩm" và "chế phẩm dược" (hoặc "chế phẩm") được dùng thay thế lẫn nhau và dùng để chỉ hỗn hợp hoặc dung dịch chứa lượng có tác dụng điều trị của thành phần dược tính cùng với các tá dược dược dụng cần được sử dụng cho động vật có vú, ví dụ, ở người cần điều trị.

Thuật ngữ "dược dụng" dùng để chỉ thuộc tính của nguyên liệu mà hữu ích trong việc bào chế dược phẩm mà nhìn chung là an toàn, không độc, và hoặc là có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính không mong muốn khác và có thể chấp nhận được để sử dụng trong thú y cũng như dược phẩm cho người.

Các thuật ngữ "tá dược dược dụng", "chất mang dược dụng" và "tá dược không có tác dụng trị liệu" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau và dùng để chỉ thành phần dược dụng bất kỳ trong dược phẩm không có hoạt tính trị liệu và không độc cho đối tượng dùng, như các chất phân rã, các chất gắn kết, các chất độn, các dung môi, các chất đệm, các chất đẳng trương, các chất làm ổn định, các chất chống oxy hóa, các chất hoạt động bề mặt, các chất mang, các chất pha loãng hoặc các chất làm trơn được sử dụng trong việc phối chế các sản phẩm thuốc.

Thuật ngữ "lượng cho tác dụng điều trị" dùng để chỉ lượng hợp chất hoặc phân tử của sáng chế mà khi được sử dụng cho đối tượng, (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh cụ thể, tình trạng bệnh hoặc rối loạn, (ii) làm giảm bớt, làm thuyên giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn chặn hoặc

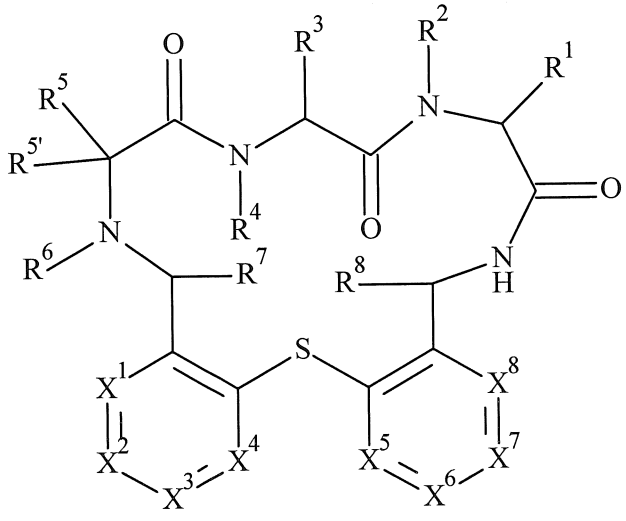
làm chậm sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh cụ thể, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này. Lượng cho tác dụng điều trị sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, đường và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ điều trị hoặc bác sĩ thú y, và các yếu tố khác.

Thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" tình trạng bệnh bao gồm việc ức chế tình trạng bệnh, tức là, làm ngừng sự phát triển của tình trạng bệnh hoặc các triệu chứng lâm sàng của nó, hoặc làm thuyên giảm các tình trạng bệnh, tức là, làm thoái lui tạm thời hoặc vĩnh viễn trạng thái bệnh hoặc các triệu chứng lâm sàng của nó.

Thuật ngữ "việc ngăn ngừa" hoặc "ngăn ngừa" tình trạng bệnh dùng để chỉ nguyên nhân gây ra các triệu chứng lâm sàng của tình trạng bệnh chưa phát triển ở đối tượng mà có thể được tiếp xúc hoặc khả năng mắc tình trạng bệnh, nhưng chưa trải qua hoặc thể hiện các triệu chứng của tình trạng bệnh.

Thuật ngữ "axit amin" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ phân tử hữu cơ có gốc amino nằm ở vị trí a đối với nhóm carboxylic. Các ví dụ về các axit amin bao gồm: arginin, glyxin, hoặc nitin, lysin, histidin, axit glutamic, axit asparagic, isoleuxin, leuxin, alanin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, methionin, serin, prolin. Axit amin được sử dụng tùy ý trong mỗi trường hợp là dạng L.

Chi tiết hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

X^1 là C-L^1-R^{11} hoặc N,

X^2 là C-L^2-R^{12} hoặc N,

X^3 là C-L^3-R^{13} hoặc N,

X^4 là C-L^4-R^{14} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

X^5 là C-L^5-R^{15} hoặc N,

X^6 là C-L^6-R^{16} hoặc N,

X^7 là C-L^7 R^{17} hoặc N,

X^8 là C-L^8-R^{18} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^5, X^6, X^7 và X^8 là N;

R^1 là -$(CH_2)_m$-heteroaryl hoặc -$(CH_2)_m$-heteroxycloalkyl, trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^2, R^4 và R^6 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^3 là -C_{1-7}-alkyl, -$(CH_2)_n$-$NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_n$-C(O)$NR^{20}R^{21}$ hoặc -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_q$-$NR^{20}R^{21}$;

R^5 là hydro, C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, -$(CH_2)_o$-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-C(O)-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-O-$(CH_2)_q$-$NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_o$-NH-C(NH)-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-NH-C(O)-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-NH-C(O)-OR^{26}, -$(CH_2)_o$-C_{3-7}-xycloalkyl, -$(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl, -$(CH_2)_o$-heteroaryl, -$(CH_2)_o$-aryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl được thế tùy ý bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl;

$R^{5'}$ là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^7 và R^8 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} và R^{16} được chọn riêng từ hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy,

-$B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl (-C≡C-CH_2-O-benzyl), C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một nhóm C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

R^{17} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, $B(OH)_2$, benzyloxy-prop-1-ynyl, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một nhóm -$NR^{24}R^{25}$, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, -$NR^{24}R^{25}$, -SO_2-C_{1-7}-alkyl, -SO_2-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

R^{18} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-hydroxyalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-$(CH_2)_r$-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, -CO-NH-$(CH_2)_r$-heteroxycloalkyl, -CO-OH, -O-C_{1-7}-hydroxyalkyl, -O-$(CH_2)_r$-CO-OH, -SO_2-C_{1-7}-alkyl, -SO_2-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, -O-heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{21} và R^{23} được chọn riêng từ hydro và C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{24} và R^{25} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{26} là hydro, C_{1-7}-alkyl hoặc benzyl;

mỗi L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7 và L^8 được chọn riêng từ liên kết đơn, -C(O)-, -SO_2-, -$(CH_2)_p$-, -CH=CH- và -C≡C-;

m bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

n bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

p bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

q bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

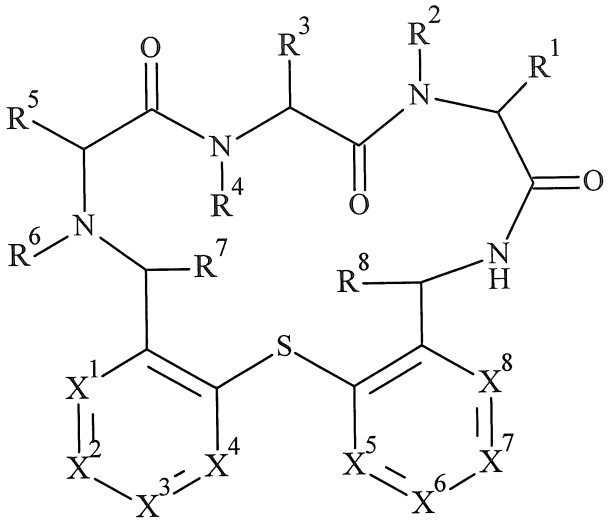
r bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Các phương án cụ thể của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng.

Ngoài ra, cần được hiểu rằng mỗi phương án liên quan đến cụ thể X^1 đến X^8, R^1 đến R^{23}, m, n hoặc o được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được kết hợp với phương án khác bất kỳ liên quan đến X^1 đến X^8, R^1 đến R^{23}, m, n hoặc o khác nữa được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I'):



(I')

trong đó:

X^1 là C-L^1-R^{11} hoặc N,

X^2 là C-L^2-R^{12} hoặc N,

X^3 là C-L^3-R^{13} hoặc N,

X^4 là C-L^4-R^{14} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

X^5 là C-L^5-R^{15} hoặc N,

X^6 là C-L^6-R^{16} hoặc N,

X^7 là C-L^7 R^{17} hoặc N,

X^8 là C-L^8-R^{18} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^5, X^6, X^7 và X^8 là N;

R^1 là -$(CH_2)_m$-heteroaryl, trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^2, R^4 và R^6 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^3 là -$(CH_2)_n$-$NR^{20}R^{21}$;

R^5 là C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, -$(CH_2)_o$-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-C(O)-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-NH-C(O)-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-C_{3-7}-xycloalkyl, -$(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl, -$(CH_2)_o$-heteroaryl, -$(CH_2)_o$-aryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl được thế tùy ý bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^7 và R^8 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} và R^{18} được chọn riêng từ hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, -$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl;

mỗi R^{20} và R^{22} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và -C(=NH)-NH_2;

mỗi R^{21} và R^{23} được chọn riêng từ hydro và C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{24} và R^{25} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

mỗi L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7 và L^8 được chọn riêng từ liên kết đơn, -C(O)-, -SO_2-, -$(CH_2)_p$-, -CH=CH- và -C≡C-;

mỗi m, n, o và p được chọn riêng từ 1, 2, 3 và 4;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (I') trong đó:

X^1 là CR^{11} hoặc N,

X^2 là CR^{12} hoặc N,

X^3 là CR^{13} hoặc N,

X^4 là CR^{14} hoặc N, với điều kiện là không quá hai trong số X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

X^5 là CR^{15} hoặc N,

X^6 là CR^{16} hoặc N,

X^7 là CR^{17} hoặc N,

X^8 là CR^{18} hoặc N, với điều kiện là không quá hai trong số X^5, X^6, X^7 và X^8 là N;

R^1 là $-(CH_2)_m$-heteroaryl hoặc $-(CH_2)_m$- heteroxycloalkyl; trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl là không no một phần;

mỗi R^2, R^4 và R^6 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^3 là $-C_{1-7}$-alkyl, $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^{20}R^{21}$ hoặc $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$;

R^5 là hydro, C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl, $-(CH_2)_o$-heteroaryl, $-(CH_2)_o$-aryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl được thế tùy ý bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl;

mỗi R^7 và R^8 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} và R^{16} được chọn riêng từ hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy,

-$B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một nhóm C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

R^{17} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, -$B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl,

trong đó heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một nhóm -$NR^{24}R^{25}$, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, -$NR^{24}R^{25}$, -SO_2-C_{1-7}-alkyl, -SO_2-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

R^{18} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-hydroxyalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl,

trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-$(CH_2)_r$-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, -CO-NH-$(CH_2)_r$-heteroxycloalkyl, -CO-OH, -O-C_{1-7}-hydroxyalkyl, -O-$(CH_2)_r$-CO-OH, -SO_2-C_{1-7}-alkyl, -SO_2-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, -O-heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{20} và R^{22} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và -C(=NH)-NH_2;

mỗi R^{21} và R^{23} được chọn riêng từ hydro và C_{1-7}-alkyl;

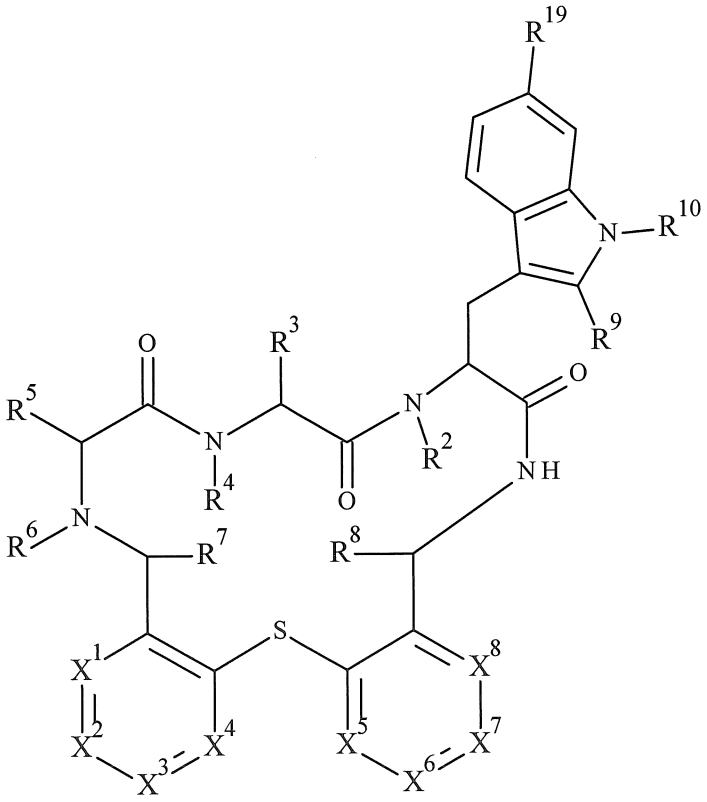
mỗi R^{24} và R^{25} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{26} là hydro, C_{1-7}-alkyl hoặc benzyl;

mỗi m, n, o, p, q và r được chọn riêng từ 1, 2, 3 và 4;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

trong đó:

X^1 đến X^8, và R^2 đến R^8 là như được xác định trong bản mô tả;

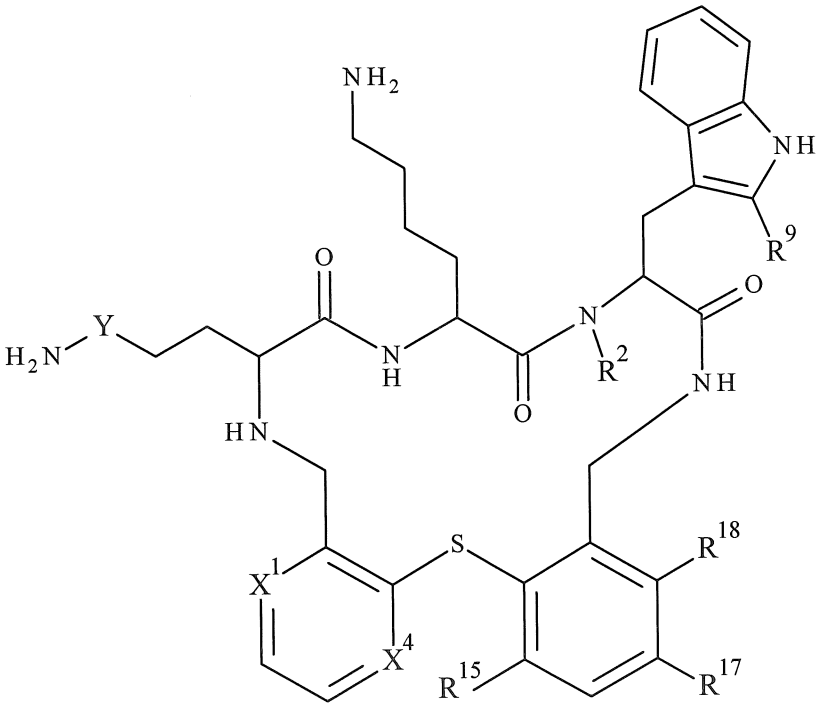
R^9 là hydro, halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{10} là hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, hoặc C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{19} là hydro, halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy và C_{3-7}-xycloalkyl;

hoặc muối dược dụng của chúng.

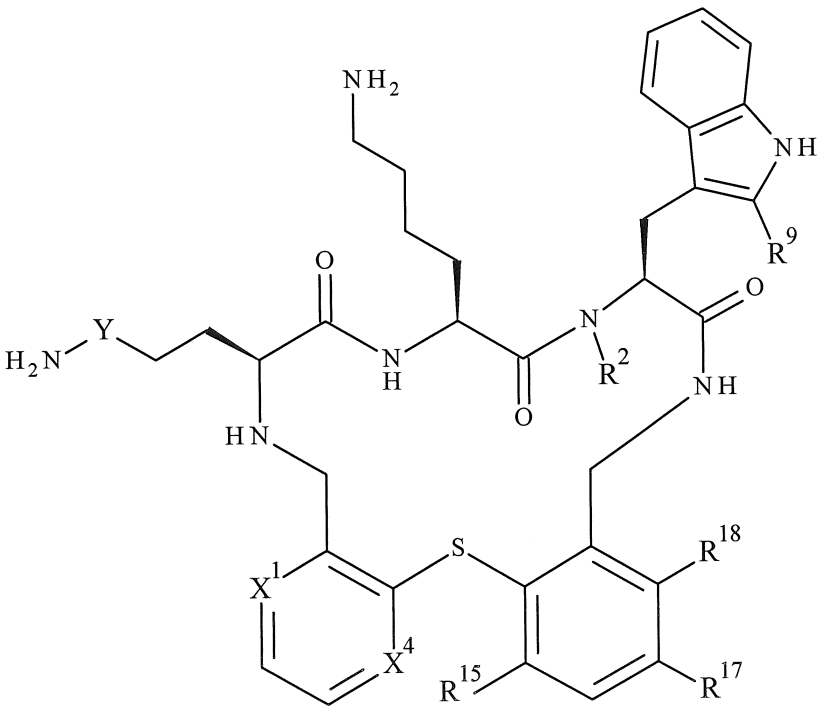
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

trong đó X^1, X^4, R^2, R^{15}, R^{17}, R^{18} và R^9 là như được xác định trong bản mô tả và Y là $-CH_2-$ hoặc -CO-; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

trong đó X^1, X^4, R^2, R^{15}, R^{17}, R^{18} và R^9 là như được xác định trong bản mô tả và Y là $-CH_2-$ hoặc -CO-; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^1 là N hoặc CR^{11}; cụ thể là N, CH hoặc C-halo; cụ thể hơn là N, CH hoặc CF; cụ thể nhất là CH.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^2 là N hoặc CR^{12}; cụ thể là N, CH, C-halo, $C-CH_2-NH_2$, C-aryl hoặc C-heteroaryl; cụ thể là N, CH, CF, CBr, $C-CH_2-NH_2$, C-phenyl hoặc C-pyridinyl; cụ thể hơn là CH hoặc CF; cụ thể nhất là CH.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^3 là N hoặc CR^{13}; cụ thể là N, CH, C-halo hoặc C-aryl; cụ thể hơn là N, CH, CBr, C-phenyl; cụ thể nhất là CH.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^4 là N hoặc CR^{14}, cụ thể là N hoặc CH, cụ thể nhất là CH.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^5 là N hoặc CR^{15}; cụ thể là N, CH, C-halo, $C-C_{1-7}$-alkyl, $C-C_{1-7}$-haloalkyl, C-heteroxycloalkyl, C-aryl, C-heteroaryl, C-heteroaryl được thế bằng một nhóm C_{1-7}-haloalkyl hoặc C-heteroaryl được thế bằng một nhóm C_{1-7}-alkoxy; cụ thể hơn là N, CH, CF, CCl, CCH_3, CF_3, C-morpholinyl, C-phenyl, C-pyridinyl, C-pyridinyl được thế bằng CF_3 hoặc C-pyridinyl được thế bằng metoxy; cụ thể hơn là CH, CCl, CCH_3 hoặc CCF_3; cụ thể nhất là CH hoặc CCl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^6 là N hoặc CR^{16}; cụ thể là CH, C-halo, $C-C_{1-7}$-alkyl, $C-C_{1-7}$-haloalkyl, C-aryl hoặc C-heteroxycloalkyl; cụ thể hơn là N, CH, CF, CCl, CCH_3, CCF_3, C-phenyl hoặc C-morpholinyl; cụ thể nhất là CH.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^6 là N.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^7 là N hoặc CR^{17}.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^7 là N, CH, C-halo, C-xyano, $C-C_{1-7}$-alkyl, $C-C_{1-7}$-haloalkyl, $C-NH_2$, $C-C_{1-7}$-alkoxy, $C-B(OH)_2$, $C-C\equiv C-CH_2-O-CH_2$-aryl, C-aryl, C-heteroaryl, hoặc C-heteroxycloalkyl; trong đó aryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ halo, xyano, SO_2-C_{1-7}-alkyl và SO_2-NH_2; trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, NH_2, hydroxy,

C_{1-7}-alkoxy, SO_2-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl và C_{1-7}-alkyl-heteroxycloalkyl; và trong đó heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một nhóm NH_2.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^7 là N, CH, CF, Cl, CBr, C-xyano, C-metyl, C-etyl, C-isopropyl, C-tert-butyl, CCF_3, CNH_2, C-metoxy, C-$B(OH)_2$, C-C≡C-CH_2-O-CH_2-phenyl, C-phenyl, C-heteroaryl, hoặc C-heteroxycloalkyl; trong đó phenyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ halo, xyano, SO_2-C_{1-7}-alkyl và SO_2-NH_2; trong đó heteroaryl được chọn từ danh sách gồm imidazolyl, pyrazolyl, pyrolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl và pyrimidinyl và trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, NH_2, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, SO_2-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl và C_{1-7}-alkyl-heteroxycloalkyl; và trong đó heteroxycloalkyl là pyrolidinyl được thế tùy ý bằng một nhóm NH_2, morpholinyl 2-oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]heptyl, và 3,6-dihydro-2H-pyranyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^7 là CH, C-halo, C-C_{1-7}-haloalkyl, hoặc C-C_{1-7}-alkoxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^7 là CH, CCl, CCF_3 hoặc C-metoxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^8 là N hoặc CR^{18}.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^8 là N, CH, C-halo, C-C_{1-7}-haloalkyl, C-diC_{1-7}-alkylamino, C-aryl, C-heteroaryl, hoặc C-heteroxycloalkyl; trong đó aryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ C_{1-7}-alkyl-NH_2, -CO-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$, -CO-NH-$(CH_2)_2$-OH, -CO-NH-$(CH_2)_2$-heteroxycloalkyl, -CO-OH, -O-C_{1-7}-hydroxyalkyl, -O-CH_2-CO-OH, -SO_2-C_{1-7}-alkyl, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(CH_2CH_2OH), heteroxycloalkyl, và -O-heteroxycloalkyl; và trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-7}-alkyl, NH_2 và hydroxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^8 là N, CH, CF, CCl, CBr, CCF_3, $CN(CH_3)_2$, C-phenyl, C-pyridinyl, hoặc C-morpholinyl; trong đó phenyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ -CH_2-NH_2, -CH_2-CH_2-NH_2, -CO-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$, -CO-NH-$(CH_2)_2$-OH, -CO-NH-$(CH_2)_2$-morpholinyl, -CO-OH, -O-(2,3-dihydroxy-propoxy), -O-CH_2-CO-OH, -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(CH_2CH_2OH), piperidinyl,

piperazinyl, và -O-piperidinyl; và trong đó pyridinyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ flo, metyl, NH_2 và hydroxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^8 là CH, C-halo, C-C_{1-7}-haloalkyl, C-aryl hoặc C-heteroaryl; trong đó aryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ -CO-OH, -O-CH_2-CO-OH, -SO_2-C_{1-7}-alkyl, -SO_2-NH_2 và -SO_2-NH(CH_2CH_2OH); và trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ NH_2 và hydroxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, X^8 là CH, CCl, CCF_3, C-phenyl hoặc C-pyridinyl; trong đó phenyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ-CO-OH, -O-CH_2-CO-OH, -SO_2-CH_3 và -SO_2-NH_2; và trong đó pyridinyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ NH_2 và hydroxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^1 là -$(CH_2)_m$-heteroaryl hoặc -$(CH_2)_m$-heteroxycloalkyl, trong đó heteroaryl là một vòng hoặc hai vòng, cụ thể là hai vòng, và được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl là không no một phần.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^1 là -$(CH_2)_m$-indolyl, -$(CH_2)_m$-quinolyl, hoặc -$(CH_2)_m$-dihydroindolyl, trong đó indolyl, quinolyl và dihydroindolyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo hoặc C_{1-7}-alkyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^1 là indolylmetyl được thế tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ flo, clo và metyl hoặc R^1 là 2,3-dihydro-indolmetyl hoặc R^1 là quinolylmetyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^1 là 1H-indol-3-ylmetyl, 1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl, 2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl, 5-flo-1H-indol-3-ylmetyl, 5-clo-1H-indol-3-ylmetyl, 6-clo-1H-indol-3-ylmetyl, 6-clo-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl, quinolin-2-ylmetyl hoặc 2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmetyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^1 là 1H-indol-3-ylmetyl hoặc 2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^2 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl, cụ thể hơn là hydro, metyl hoặc etyl; cụ thể nhất là metyl hoặc etyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^3 là butyl, amino-propyl, amino-butyl, metylamino-butyl, propionamit hoặc amino-etoxymetyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^3 là butyl, 3-amino-propyl, 4-amino-butyl, 4-metylamino-butyl, propionamit hoặc 2-amino-etoxymetyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^3 là 3-amino-propyl hoặc 4-amino-butyl; cụ thể nhất là 4-amino-butyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^4 là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^5 là hydro, C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl, $-(CH_2)_o$-heteroaryl, $-(CH_2)_o$-aryl, trong đó heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl được thế tùy ý bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^5 là hydro, metyl, isopropyl, isobutyl, hydroxy-metyl, hydroxy-etyl, hydroxy-propyl, amino-propyl, amino-butyl, metylamino-butyl, axetamit, propionamit, N-metyl-propionamit, amino-etoxymetyl, ureyl-metyl, guanidiyl-metyl, benzylcarboxy-amino-propyl, piperidinyl, pyridinyl-metyl, metyl-imidazolyl-metyl, biphenyl-metyl hoặc naphtalenyl-metyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^5 là $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$ hoặc $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^5 là 3-amino-propyl hoặc propionamit.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, $R^{5'}$ là hydro hoặc metyl, cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^6 là hydro hoặc metyl, cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^7 là hydro hoặc metyl, cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^8 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl; cụ thể hơn là hydro hoặc metyl; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^9 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl; cụ thể hơn là hydro hoặc metyl; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{10} là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl; cụ thể hơn là hydro hoặc metyl; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{11} là hydro hoặc halo; cụ thể hơn là hydro hoặc flo; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{12} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, aryl hoặc heteroaryl; cụ thể hơn là hydro, flo, bromo, aminometyl, phenyl hoặc pyridinyl; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{13} là hydro, halo hoặc aryl; cụ thể hơn là hydro, bromo hoặc phenyl; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{14} là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{15} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl, halo-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một nhóm C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{15} là hydro, flo, clo, metyl, CF_3, morpholinyl, phenyl hoặc pyridinyl, trong đó pyridinyl được thế tùy ý bằng CF_3 hoặc metoxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{15} là hydro,

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{16} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl, halo-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl hoặc aryl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{16} là hydro, flo, clo, bromo, metyl, CF_3, morpholinyl hoặc phenyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{16} là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{17} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, $-B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng một amino, trong đó aryl được thế tùy ý bằng một halo, xyano, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, hoặc $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, và trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{17} là hydro, flo, clo, bromo, xyano, metyl, etyl, isopropyl, tertbutyl, CF_3, amino, metoxy, $B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl, pyrolidinyl, amino-pyrolidinyl, morpholinyl, 2-oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]hept-5-yl, dihydropyranyl, phenyl, clo-phenyl, xyano-phenyl, metylsulfonyl-phenyl, aminosulfonyl-phenyl, imidazolyl, metyl-imidazolyl, metyl-pyrazolyl, dimetyl-pyrazolyl, pyrolyl, dimetyl-isoxazolyl, pyridinyl, flo-pyridinyl, diflo-pyridinyl, clo-pyridinyl, xyano-pyridinyl, metyl-pyridinyl, amino-pyridinyl, dimetylamino-pyridinyl, hydroxy-pyridinyl, metoxy-pyridinyl, metylsulfonyl-pyridinyl, morpholinyl-pyridinyl, metylpiperazinyl-pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{17} là hydro, halogen, C_{1-7}-haloalkyl, hoặc C_{1-7}-alkoxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{17} là hydro, clo, CF_3, hoặc metoxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{18} là hydro, halogen, C_{1-7}-haloalkyl, $-NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ danh sách gồm C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_r$-heteroxycloalkyl, -CO-OH, $-O-C_{1-7}$-hydroxyalkyl, $-O-(CH_2)_r-CO-OH$, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, và -O-heteroxyclo-alkyl, và trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-7}-alkyl, amino và hydroxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{18} là hydro, flo, clo, bromo, CF_3, dimetylamino, morpholinyl, phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl được thế tùy ý bằng

một phần tử thế được chọn từ danh sách gồm amino-metyl, amino-etyl, -CO-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$, -CO-NH-$(CH_2)_2$-OH, -CO-NH-$(CH_2)_2$-morpholinyl, -CO-OH, 2,3-dihydroxy-propoxy, -O-CH_2-CO-OH, -SO_2-metyl, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH(hydroxyetyl), piperidinyl, piperazinyl, và piperidinyloxy, và trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ flo, metyl, amino và hydroxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{18} là hydro, clo, CF_3, phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ danh sách gồm -CO-OH, -O-CH_2-CO-OH, -SO_2-metyl, -SO_2-NH_2, và -SO_2-NH(hydroxyetyl), và trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ amino và hydroxy.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{19} là hydro hoặc halo, cụ thể hơn là hydro hoặc clo; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{20} là hydro hoặc metyl, cụ thể là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{21} là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{22} là hydro, C_{1-7}-alkyl và -C(=NH)-NH_2; cụ thể hơn là hydro, metyl hoặc -C(=NH)-NH_2; cụ thể nhất là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{23} là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{24} là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{25} là hydro.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, R^{26} là hydro, metyl hoặc benzyl.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, m bằng 1.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, n bằng 1, 3 hoặc 4, cụ thể là 4.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, o bằng 0, 1, 3 hoặc 4, cụ thể là 3.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, p bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, q bằng 2.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, r bằng 1 hoặc 2, cụ thể là 2.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic), trong đó:

X^1 là CR^{11};

X^2 là CR^{12};

X^3 là CR^{13};

X^4 là N;

X^5 là CR^{15};

X^6 là CR^{16} hoặc X^6 là N;

R^1 là $-(CH_2)_m$-indolyl, trong đó indolyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^2 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^3 là 3-amino-propyl hoặc 4-amino-butyl;

R^4 là hydro;

R^5 là $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$ hoặc piperidinyl;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{10} là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{11} là hydro hoặc halo;

R^{12} là hydro hoặc halo;

R^{13} là hydro;

R^{14} là hydro;

R^{15} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl hoặc halo-C_{1-7}-alkyl;

R^{16} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl hoặc halo-C_{1-7}-alkyl;

R^{17} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl, halo-C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl;

R^{18} là hydro, halo hoặc halo-C_{1-7}-alkyl;

R^{19} là hydro hoặc halo;

R^{20} là hydro;

R^{21} là hydro;

R^{22} là hydro, C_{1-7}-alkyl và -C(=NH)-NH_2;

R^{23} là hydro;

m bằng 1;

n bằng 3 hoặc 4; và

o bằng 1, 3 hoặc 4;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia), trong đó

X^1 là CH hoặc C-halo;

X^2 là CH hoặc C-halo;

X^3 là CH;

X^4 là CH hoặc N;

X^5 là CH, C-halo, C-C_{1-7}-alkyl hoặc C-C_{1-7}-haloalkyl;

X^6 là N, CH, C-halo, C-C_{1-7}-alkyl hoặc C-C_{1-7}-haloalkyl;

X^7 là CH, C-halo, C-C_{1-7}-alkyl, C-C_{1-7}-haloalkyl, C-C_{1-7}-alkoxy hoặc C-aryl;

X^8 là CH, C-halo hoặc C-C_{1-7}-haloalkyl;

R^1 là indolylmetyl được thế tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ clo và metyl;

R^2 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^3 là 3-amino-propyl hoặc 4-amino-butyl;

R^4 là hydro;

R^5 là 3-amino-propyl, 4-metylamino-butyl, guanidinyl-metyl hoặc piperidinyl;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{10} là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{19} là hydro hoặc halo;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất cụ thể có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) của sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexan-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15,18-Bis-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-18-piperidin-4-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

N-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ylmetyl]-guanidin;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-5-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-5,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-5-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(6-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(6-clo-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-metyl-12-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(6-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(6-clo-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-9,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6,7-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-7-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,7-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-7-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-7-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,7-diflo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-22-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,23-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diflo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-18-(4-metylamino-butyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16,25-dimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,13-dimetyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-9,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-metoxy-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-tert-butyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-metoxy-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-isopropyl-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21, 23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-25-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-(3-metyl-3H-imidazol-4-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-pyridin-3-ylmetyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-bromo-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23,25-bis-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-morpholin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11,16-dimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11-isopropyl-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-hydroxymetyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15, 18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11-isobutyl-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23--hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-((S)-1-hydroxy-etyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11,11,16-trimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-naphtalen-2-ylmetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(6-amino-pyridin-3-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-naphtalen-1-ylmetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-yl]-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

Axit {(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-13-[(1H-indol-3-yl)metyl]-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydropyrido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzothiatetraazaxycloheptadexin-18-yl}boronic;

(12S,15S,18S)-15-(3-amino-propyl)-18-biphenyl-4-ylmetyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-19-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(2-amino-etoxymetyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-11,14-Bis-(2-amino-etoxymetyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(2-amino-etoxymetyl)-11-(3-amino-propyl)--25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

2-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-axetamit;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrolidin-1-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(5-flo-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-quinolin-2-ylmetyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15,18-Bis-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(5-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-morpholin-4-yl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

Benzyl este của axit {3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propyarbamic ;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-6-(2-clo-phenyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-pyridin-3-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-pyridin-4-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrazin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-morpholin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridazin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15-18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-1,4-diclo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-3-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-12-metyl-18-(triflometyl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-1-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-clo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

3-[(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-14-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-pyridin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-clo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(6-dimetylamino-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-5-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(3-amino-pyrolidin-1-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-5-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(6-metylpyridin-3-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-3-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ylmetyl]-ure;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-clo-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-flo-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4, 6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]hept-5-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-phenyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-9-metyl-2-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-9-metyl-4-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(pyridin-3-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(pyridin-4-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-1-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-bromo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b] pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydro-12-metyl-13-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-18-[2-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-pyridinyl]pyrido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzothiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-morpholino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-(2-metoxypyridin-4-yl)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-23-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-23-pyridin-3-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2,6-diflo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-N-metyl-propionamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-yl]-benzonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrimidin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-yl]-benzensulfonamit;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-23-(4-aminometyl-phenyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-(2-metoxypyridin-4-yl)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-morpholino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-24-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-24-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(2-amino-pyridin-4-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-benzensulfonamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-3-flo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-imidazol-1-yl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-(6-amino-pyridin-3-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-yl]-pyridin-2-carbonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-22-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(1H-pyrol-3-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-yl]-benzensulfonamit;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-3-bromo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-17-(dimetylamino)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-17-(pyridin-3-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-benzoic;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-[4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-phenyl]-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

Axit {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-phenoxy}-axetic;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6, 21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22-(4-aminometyl-phenyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22-[3-(2-amino-etyl)-phenyl]-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,2-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-benzensulfonamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-

trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-benzamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen--22-yl]-N-(2-dimetylamino-etyl)-benzamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(4-piperidin-4-yl-phenyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-14-(4-metylamino-butyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-(3-hydroxy-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-14-butyl-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

và các muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất cụ thể hơn có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) của sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-benzensulfonamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-(6-amino-pyridin-3-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-benzoic;

Axit {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-phenoxy}-axetic;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-benzensulfonamit;

và các muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất cụ thể nhất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) của sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;
và các muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất cụ thể khác có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) của sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

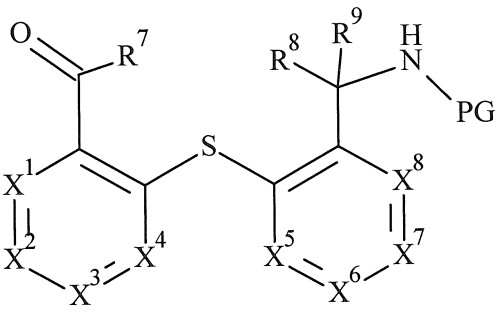
và các muối dược dụng của chúng.

Các quy trình sản xuất

Các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên có thể được điều chế theo phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

1. Quy trình tổng hợp chung của tete

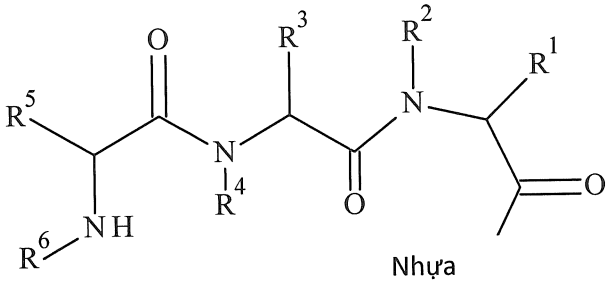
Chất trung gian tete có công thức (III) có thể được điều chế theo các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể là theo các phương pháp được mô tả trong các ví dụ thực hiện (ví dụ, PG=Fmoc).



(III)

2. Quy trình tổng hợp chung của tripeptit

Tripeptit có công thức (IV) có thể được điều chế theo các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.



(IV)

Trình tự tripeptit, ví dụ, có thể được tổng hợp thông qua các protocol tổng hợp peptit pha rắn đã biết trong tình trạng kỹ thuật (SPPS) (ví dụ, hóa học Fmoc) như sau:

a) Nhựa (ví dụ, nhựa 2-Cl-Trityl) dưới dạng lớp nền rắn được nạp axit amin được bảo vệ bằng N đầu tiên và bazơ Hünig (N,N-Diisopropyletylamin hoặc DIPEA), tiếp theo là phân giải nhóm bảo vệ.

b) Axit amin được bảo vệ bằng N thứ hai được kết hợp với chất phản ứng kết hợp và bazơ Hünig, tiếp theo là phân giải nhóm bảo vệ (ví dụ, Fmoc).

c) Axit amin được bảo vệ bằng N thứ ba được kết hợp với chất phản ứng kết hợp và bazơ Hünig tiếp theo là phân giải nhóm bảo vệ.

Trong trường hợp các axit amin được metyl hóa ở vị trí N có mặt trong hợp chất có công thức (IV), sự alkyl hóa có thể được thực hiện trên pha rắn. Sau bước thích hợp của SPPS, amin tận cùng được bảo vệ trong bước đầu tiên chẳng hạn bằng cách làm trương nở nhựa trong tetrahydrofuran (THF) và bổ sung bazơ Hünig và 2-nitrobenzen-1-1sulfonylclorua (Nbs). Trong bước thứ hai, metyl-4-nitrobenzensulfonat cùng với 7-metyl-1,5,7-triazabixyclo[4,4,0]dec-5-en có thể được thêm vào nhựa trong dimetylfuran (DMF). Để loại bỏ nhóm bảo vệ 2-nitrobenzen-1-1sulfonamit, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) có thể được thêm vào nhựa trong DMF, tiếp theo là thêm mercaptoetanol.

Theo một phương án cụ thể, lớp nền rắn là nhựa 2-clo-tritylclorua.

Theo một phương án cụ thể, các axit amin được bảo vệ ở vị trí N được bảo vệ bằng 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (Fmoc).

Theo một phương án cụ thể, nhựa này được nạp trong bước a) với 0,1-1,0 đương lượng của axit amin đầu tiên và bazơ Hünig dư trong diclometan (DCM).

Theo một phương án cụ thể, nhựa này được rửa kỹ sau phản ứng kết hợp trong bước a) bằng dimetylformamit (DMF) và diclometan (DCM).

Theo một phương án cụ thể, nhóm bảo vệ Fmoc được phân giải trong bước a) bằng hỗn hợp của piperidin 50% trong DCM/DMF (1:1).

Theo một phương án cụ thể, nhựa này được rửa kỹ sau khi loại bảo vệ trong bước a) bằng DMF, DCM và metanol (MeOH), tiếp theo là làm khô trong chân không và cân lên.

Theo một phương án cụ thể, chất phản ứng kết hợp trong bước b) là chất phản ứng của Mukaiyama (2-clo-1-metylpyridini iodua).

Theo một phương án cụ thể, axit amin thứ hai trong bước b) được kết hợp với 4 đương lượng của chất phản ứng Mukaiyama làm chất phản ứng kết hợp và 6 đương lượng của bazơ Hünig trong DMF/DCM (1:1).

Theo một phương án cụ thể, nhựa này được rửa kỹ sau phản ứng kết hợp trong bước b) bằng dimetylformamit (DMF) và diclometan (DCM).

Theo một phương án cụ thể, nhóm bảo vệ Fmoc được phân giải trong bước b) bằng hỗn hợp của piperidin 50% trong DCM/DMF (1:1).

Theo một phương án cụ thể, nhựa này được rửa kỹ sau khi loại bảo vệ trong bước b) bằng DMF và DCM tiếp theo là làm khô trong chân không và cân lên.

Theo một phương án cụ thể, chất phản ứng kết hợp trong bước c) là HATU (1-[bis(dimetyl-amino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat).

Theo một phương án cụ thể, axit amin thứ ba trong bước c) được kết hợp với 4 đương lượng của HATU làm chất phản ứng kết hợp và 6 đương lượng của bazơ Hünig trong DMF/DCM (1:1).

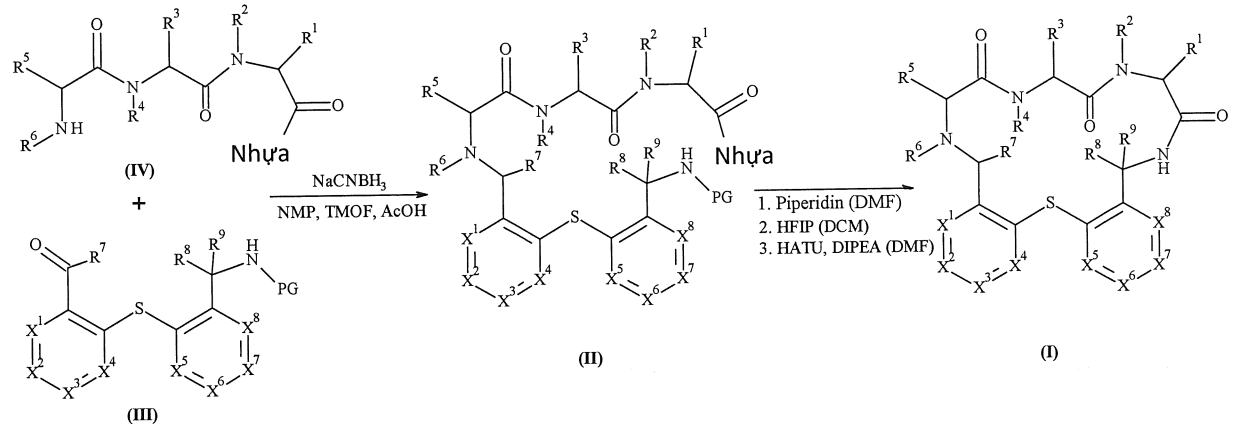
Theo một phương án cụ thể, nhựa này được rửa kỹ sau phản ứng kết hợp trong bước c) bằng dimetylformamit (DMF) và diclometan (DCM).

Theo một phương án cụ thể, nhóm bảo vệ Fmoc được phân giải trong bước c) bằng hỗn hợp của piperidin 20% trong DMF.

Theo một phương án cụ thể, nhựa này được rửa kỹ sau khi loại bảo vệ trong bước c) bằng DMF và DCM, tiếp theo là làm khô trong chân không và cân lên.

3. Quy trình tổng hợp chung đối với việc kết hợp của tripeptit vào tete

Hợp chất có công thức (I) có thể thu được bắt đầu từ các hợp chất có công thức (III) và có công thức (IV) theo sơ đồ 1.



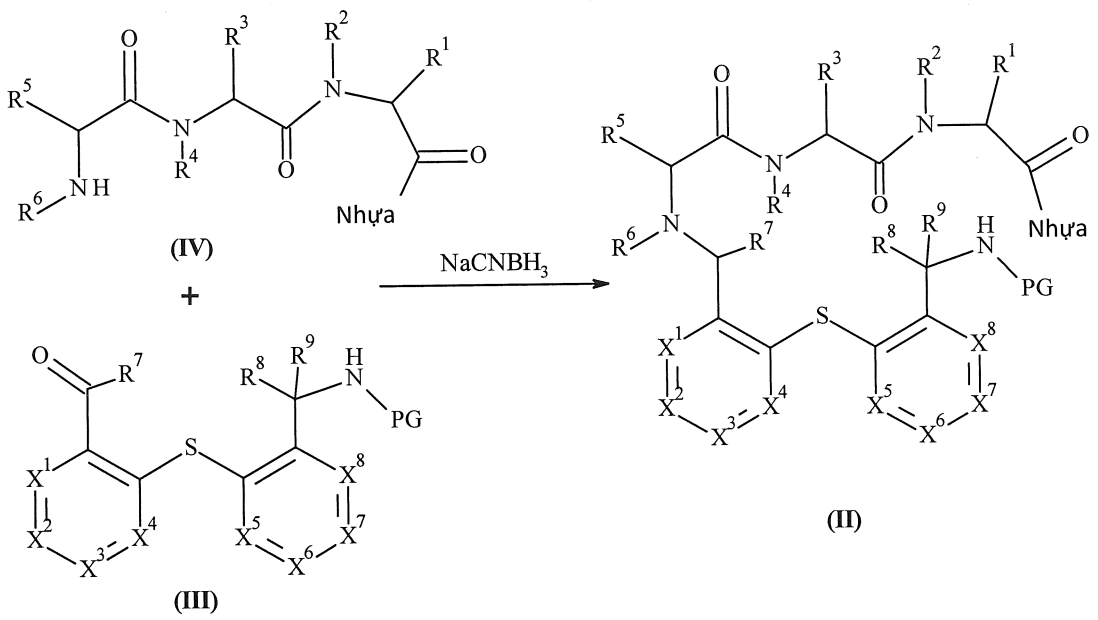
Sơ đồ 1.

Tete aldehyt hoặc keton có công thức (III) được hòa tan trong hỗn hợp của N-metyl-2-pyrolidon (NMP), trimetyl hoặc thoformat (TMOF) và axit axetic (AcOH) và nhựa chứa tripeptit có công thức (IV) được thêm vào dung dịch này. Sau khi khuấy hỗn hợp này, thêm natri xyanobohydrua ($NaCNBH_3$) vào để tạo ra hợp chất có công thức (II).

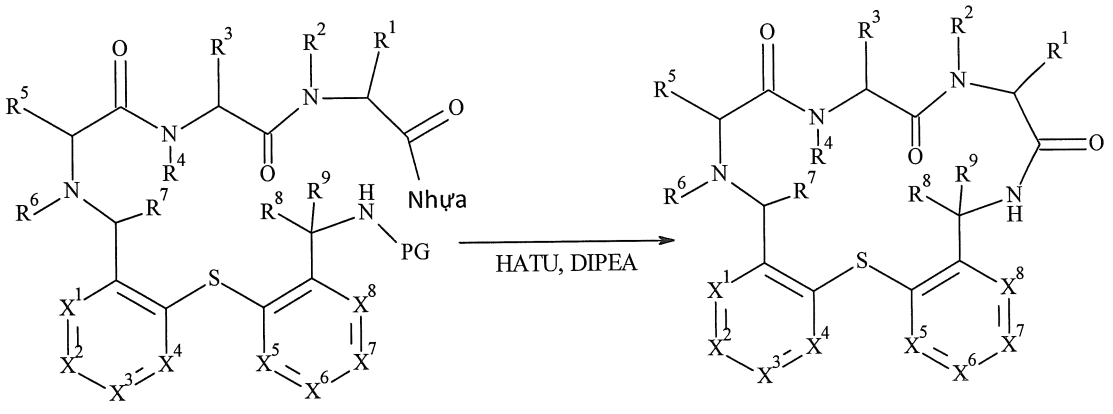
Sau phản ứng Borch, nhóm bảo vệ (PG) trên tete được phân giải ra, chẳng hạn bằng hỗn hợp của piperidin 20% trong DMF. Nhựa trên tripeptit có thể được phân giải, ví dụ, bằng cách thêm hexafloisopropanol 20% (HFIP) trong DCM và lọc ra. Hợp chất có công thức (I) cuối cùng thu được được thông qua việc đóng vòng hợp chất đã được phân giải có công thức (II) bằng cách sử dụng HATU và bazơ Hünig, tiếp theo là loại bỏ bảo vệ toàn bộ các nhóm amin được bảo vệ còn lại.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm các bước:

a) cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với hợp chất có công thức (IV) bằng cách sử dụng natri xyanobohydrua ($NaCNBH_3$) để tạo ra hợp chất có công thức (II);



b) phân giải nhóm bảo vệ (PG) và nhựa ra khỏi hợp chất có công thức (II);



(II) (I) c)

tiếp theo đóng vòng hợp chất đã được phân giải có công thức (II) bằng cách sử dụng HATU và bazơ Hünig.

Theo một phương án cụ thể, tripeptit có công thức (IV) được rửa bằng DCM trước khi bổ sung nó vào tete aldehyt hoặc keton có công thức (III).

Theo một phương án cụ thể, dung môi của tete aldehyt có công thức (III) bao gồm hỗn hợp của N-metyl-2-pyrolidon (NMP), trimetyl hoặc thoformat (TMOF) và axit axetic (AcOH).

Theo một phương án cụ thể, hỗn hợp phản ứng này được rửa sau phản ứng Borch với DMF, DCM, MeOH/DCM và/hoặc DMF.

Theo một phương án cụ thể, phản ứng đóng vòng của hợp chất đã được loại bảo vệ và được phân giải có công thức (II) diễn ra bằng cách sử dụng HATU và DIPEA trong DMF.

Theo một phương án cụ thể, việc loại bảo vệ toàn bộ nhóm BOC đạt được bằng cách xử lý bằng TFA trong dung môi, cụ thể là DCM, ở nhiệt độ trong phòng (RT).

Dược phẩm

Một phương án khác nữa đề xuất dược phẩm hoặc thuốc chứa các hợp chất theo sáng chế và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng, cũng như các phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm và thuốc.

Dược phẩm được phối trộn, định liều, và dùng theo cách phù hợp với thực tế y học tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể được điều trị, động vật có vú cụ thể được điều trị, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cụ thể, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối chất, phương pháp dùng, lịch trình dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với các bác sĩ.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng bằng đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm dùng qua đường miệng, khu trú (bao gồm má và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, áp da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong màng bụng, trong phổi, trong da, trong tủy mạc và gây tê ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để điều trị cục bộ, dùng trong thương tổn. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, hoặc dưới da.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thuận lợi bất kỳ, ví dụ, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, thể phân tán, hỗn dịch, sirô, dạng phun, thuốc đạn, gel, nhũ tương, miếng dán, v.v. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong dược phẩm, ví dụ, chất pha loãng, chất mang, chất biến đổi độ pH, chất bảo quản, chất hòa tan, chất làm ổn định, chất tạo ẩm, chất nhũ tương, chất làm ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương, muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất che mùi, chất chống oxy hóa, và các hoạt chất khác. Chúng cũng có thể còn bao gồm các chất có giá trị trị liệu khác.

Dược phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp là đã biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này và được mô tả chi tiết trong, ví dụ, *Ansel H. C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A. R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; and Rowe R. C, Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago*. Dược phẩm cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất đệm, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất chắn sáng, chất chảy, chất hỗ trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo

hương thơm, chất tạo hương vị, chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác để có được vẻ bên ngoài đẹp mắt của thuốc (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của nó) hoặc hỗ trợ sản xuất sản phẩm dược (tức là, thuốc).

Liều mà ở hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng có thể thay đổi trong giới hạn rộng và tất nhiên sẽ phù hợp theo từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 mg hợp chất có công thức chung (I) cho một người cần phải thích hợp, mặc dù giới hạn trên cũng có thể vượt quá khi cần.

Một ví dụ về dạng liều dùng qua đường miệng thích hợp là viên nén chứa khoảng 100 mg đến 500 mg của hợp chất của sáng chế được pha trộn với khoảng 30 đến 90 mg lactoza khan, khoảng 5 đến 40 mg natri croscarmeloza, khoảng 5 đến 30 mg polyvinylpyrolidon (PVP) K30, và khoảng 1 đến 10 mg magie stearat. Các thành phần dạng bột đầu tiên được trộn với nhau và sau đó được trộn với dung dịch của PVP. Chế phẩm tạo ra có thể được làm khô, được tạo hạt, được trộn với magie stearat và được ép thành dạng viên nén bằng cách sử dụng trang thiết bị thông thường.

Một ví dụ về chế phẩm dạng sol khí có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất của sáng chế này, ví dụ, từ 10 đến 100 mg, trong dung dịch đệm thích hợp, ví dụ, chất đệm phosphat, thêm chất chất đẳng trương, ví dụ, muối như natri clorua, nếu muốn. Dung dịch này có thể được lọc, ví dụ, bằng cách sử dụng bộ lọc kích cỡ 0,2 μm, để loại bỏ các chất không tinh khiết và các tạp chất.

Sử dụng

Như được sử dụng ở trên, các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) và các muối dược dụng của chúng có các đặc tính dược lý có giá trị để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*.

Các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) và các muối dược dụng của chúng thể hiện tác dụng dùng làm chất kháng sinh, cụ thể là các chất kháng sinh kháng các loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn là làm các chất kháng sinh kháng *Acinetobacter baumannii*, cụ thể nhất là làm các chất kháng sinh đặc hiệu với mầm bệnh kháng *Acinetobacter baumannii*.

Các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) và các muối dược dụng của chúng có thể được dùng làm chất kháng sinh, tức là các thành phần thuốc kháng khuẩn thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm vi khuẩn, cụ thể là trong việc điều trị và ngăn ngừa nhiễm vi khuẩn do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể hơn trong việc điều trị và ngăn ngừa nhiễm vi khuẩn do các loài *Acinetobacter baumannii* gây ra.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng, hoặc một mình hoặc kết hợp với các thuốc khác, để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) như được xác định ở trên hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên và một hoặc nhiều tá dược dược dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên để dùng làm hoạt chất có tác dụng trị liệu, đặc biệt là để dùng làm hoạt chất có tác dụng trị liệu để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh

phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên để sử dụng trong việc điều trị và ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên để bào chế thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm khuẩn và các bệnh tạo ra, cụ thể là nhiễm trùng huyết, bệnh phế cầu khuẩn, bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, do các mầm bệnh gây ra, cụ thể là do vi khuẩn, cụ thể hơn là do các loài *Acinetobacter* gây ra, cụ thể nhất là do *Acinetobacter baumannii*. Các

thuốc này bao gồm các hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ib) hoặc (Ic) hoặc các muối dược dụng của chúng như được xác định ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế bây giờ sẽ được hiểu một cách đầy đủ hơn bằng cách tham khảo đến các ví dụ sau. Tuy nhiên chúng không được cấu trúc để làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các chữ viết tắt được sử dụng

Agp: Axit 2-amino-3-guanidino-propionic

Boc: tert. Butyloxycarbonyl

DCM: Diclometan

DIPEA: N,N-Diisopropylamin

DMF: N,N-Dimetylformamit

EA: Etyl axetat

EtOAc: Etyl axetat

EtOH: Etanol

Fmoc: 9-Fluorenylmetoxycarbonyl

Fmoc-OSu: N-(9-Fluorenylmetoxycarbonyloxy)suxinimit

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni-hexaflophosphat

HFIP: Hexafloisopropanol

HOBt: Hydroxy-benzotriazol

LAH: Lithi nhôm hydrua

Lys: Lysin

MeCN: Axetonitril

Chất phản ứng Mukaiyama: 2-clo-1-metyl-pyridini iodua

MTBD: 7-Metyl-1,5,7-triazabixyclo [4.4.0]dec-5-en

NMP: N-Metylprolidon

Orn: Ornitin

$Pd_2(dba)_3$: Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)

THF: Tetrahydrofuran

TLC: Sắc ký lớp mỏng

TMOF: Trimetyl-orthoformiat

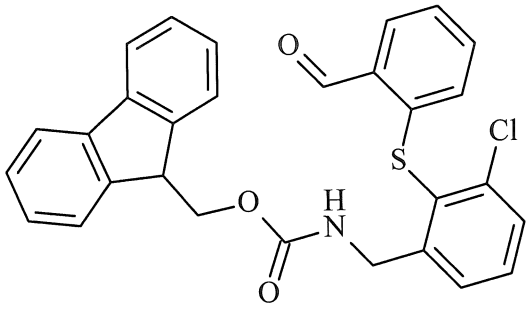
Trp: Tryptophan

p-TSA: Axit p-toluensulfonic hoặc axit tosylic

HMPA: Hexametylphosphoramit

Chất trung gian 1

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl] carbamat



Thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (7,9 g, 49,93 mmol) vào huyền phù của 3-clo-2-flo-benzaldehyt (2,8 g, 16,64 mmol) và K_2CO_3 (4,5 g, 33,29 mmol) trong DMF (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng (3 x 100 mL) etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel (etyl axetat 20% và hexan) để tạo ra metyl 2-(2-clo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (4,4 g, hiệu suất 86,17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 307,2 $[M+H]^+$.

Thêm titan tetra etoxit (4,92 g, 21,56 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(2-clo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (4,4 g, 14,37 mmol) và tert-butyl sulphinamit (2,61 g, 21,56 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel (etyl axetat 20% và hexan) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-phenyl]sulfanylbenzoat (4,2 g, hiệu suất 71,25%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: = 409,8 $[M+H]^+$.

Thêm từng giọt LAH (1,1 g, 37,95 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-phenyl]sulfanylbenzoat (4,2 g, 10,26 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước natri sulphat (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô mà đã được tinh chế bằng nghiền với hexan, tiếp theo là pentan để tạo ra N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)-phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,7 g, hiệu suất 94,06%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 383,8 [M+H].

Thêm Dess-Martin periodinan (1,1,1-Triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) (12,26 g, 28,90 mmol) vào dung dịch của N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)-phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,7 g, 9,64 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để tạo ra N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl) sulfanyl-phenyl]metyl]-2-

metyl-propan-2-sulfinamit (0,7 g, hiệu suất 19,02%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 381,8 $[M+H]^+$.

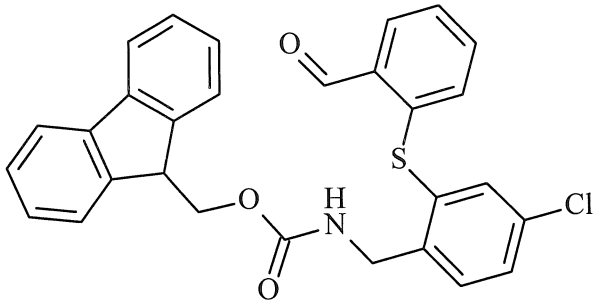
Thêm HCl 4M trong dioxan (0,9 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,800 g, 2,09 mmol) trong dioxan (10 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-6-clo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,660 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 278,0 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSu (0,754 g, 2,24 mmol) trong CH_3CN (20 mL) vào dung dịch của 2-[2-(aminometyl)-6-clo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,660 g, 2,09 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (6 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 5-7%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)-sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,460 g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 500,3 [M+H]

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,22-4,19 (1H, m), 4,33-4,29 (4H, m), 6,47 (1H, d, J = 8,00 Hz), 7,37-7,28 (4H, m), 7,47-7,40 (3H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90-7,81 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 2

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[4-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat

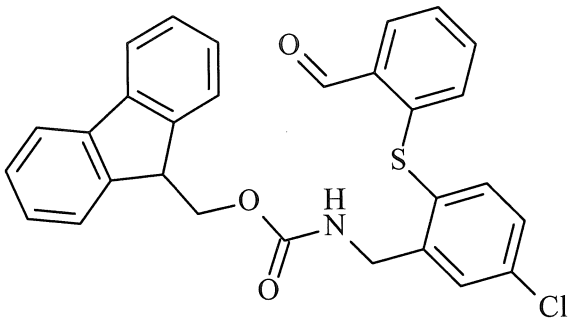


Chất trung gian 2 được tạo ra tương tự với Chất trung gian 1 bắt đầu từ benzaldehyt được thế tương ứng.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,20-4,22 (m; 3H); 4,32 (2H; d; J = 6,8 Hz); 7,6 (1H; d; J = 7,6 Hz); 7,31-7,36 (m; 4H); 7,40 (3H; t; J = 7,4 Hz); 7,46 (1H; br s); 7,54 (2H; t; J = 8,4 Hz); 7,69 (2H; d; J = 7,6 Hz); 7,82-7,84 (m; 1H); 7,90 (2H; d; J = 7,2 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,2 Hz); 10,21 (1H; s).

Chất trung gian 3

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat

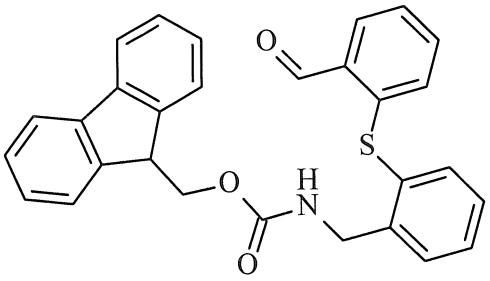


Chất trung gian 3 được tạo ra tương tự với Chất trung gian 1 bắt đầu từ benzaldehyt được thế tương ứng.

1H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,23-4,25 (m; 3H); 4,32 (2H; d; J = 6,8 Hz); 6,7 (1H; d; J = 8,0 Hz); 7,31 (2H; t; J = 7,4 Hz); 7,39-7,43 (4H; m); 7,44-7,54 (2H; m); 7,70 (2H; d; J = 7,6 Hz); 7,82-7,84 (m; 2H); 7,98 (2H; d; J = 7,2 Hz); 10,20 (1H; s).

Chất trung gian 4

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanylphenyl]metyl]carbamat

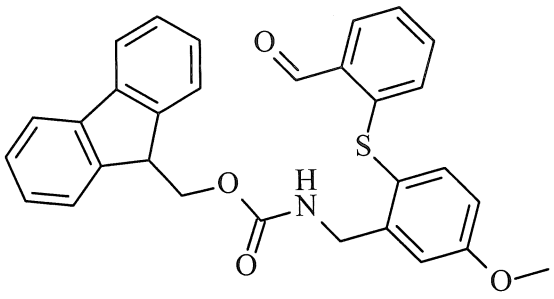


Chất trung gian 4 do vậy được tạo ra từ [2-[2-(aminometyl)phenyl]sulfanylphenyl] metanol có bán trên thị trường.

1H NMR (600 MHz, CHCl3-d6) δ ppm 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 4,38 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 4,48 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,12 - 5,20 (m, 1 H) 6,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,27 - 7,58 (m, 12 H) 7,76 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 10,13 - 10,40 (m, 1 H).

Chất trung gian 5

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl]carbamat



Huyền phù của Na_2S. H_2O (2,43 g, 31,16 mmol) và $MgSO_4$ (7,79 g, 64,93 mmol) trong NMP (80 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 30 phút trong môi trường N_2. Thêm từng giọt 2-flo-5-metoxy-benzaldehyt (4,0 g, 25,97 mmol) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra ở cùng nhiệt độ và được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, thêm từng giọt anhydrit axetic (3,42 mL, 36,36 mmol) và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat, lớp chất hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl

axetat trong hexan 30%) để tạo ra S-(2-formyl-4-metoxy-phenyl) etanthioat (2,5 g, hiệu suất 45%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 210,9 (M+H).

Thêm tert-butyl sulphinamit (1,44 g, 11,90 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (2,49 mL, 11,90 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của S-(2-formyl-4-metoxy-phenyl) etanthioat (2,5 g, 11,90 mmol) trong THF khan (70 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ trong môi trường khí argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước (50 mL), lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyl-iminometyl]-4-metoxy-phenyl] etanthioat (1,56 g, hiệu suất 42%) dưới dạng dầu có màu hơi đỏ. LC-MS: 313,7 (M+H).

Dung dịch của S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-metoxy-phenyl] etanthioat (1,9 g, 6,07 mmol) trong THF /EtOH (4:1; 50 mL) đã được khử khí bằng argon trong 10 phút và thêm từng phần $NaBH_4$ (1,61 g, 42,5 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được dừng bằng axeton/etanol (1:1; đã được khử khí bằng argon) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm và giải phóng trong môi trường argon để tạo ra N-[(5-metoxy-2-sulfanyl-phenyl)metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,65 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng, chất này được dùng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 273,9 (M+H).

Thêm liên tiếp K_2CO_3 (1,61g, 11,72 mmol) và 2-flobenzaldehyt (0,93 ml, 8,79 mmol) vào dung dịch của N-[(5-metoxy-2-sulfanyl-phenyl)metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, 2,05 mmol) trong DMF (40 mL, đã được khử khí bằng argon trước khi bổ sung trong khoảng 10 phút) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 50%) để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-

phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,64 g, hiệu suất 24,3% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 378,1 (M+H).

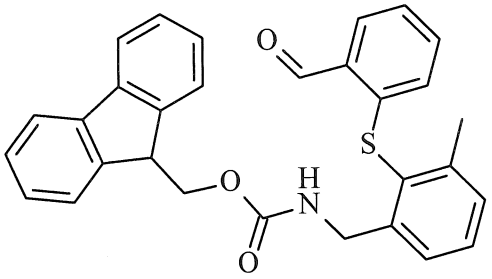
Thêm HCl 4M trong dioxan (10 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,64 g, 1,69 mmol) trong dioxan (3 mL) và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-4-metoxy-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,52 g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 274,1 (M+H).

Thêm Fmoc-OSu (0,57 g, 1,68 mmol) trong CH_3CN (20 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-4-metoxy-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,52 g,1,68 mmol) trong axetonitril (20 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (2 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 10%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl]carbamat (0,50 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 496,4 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,84 (3H, s), 4,15 (1H, t, J = 7,00 Hz), 4,34 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,16 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,31-7,17 (4H, m), 7,39-7,36 (2H, m), 7,53-7,47 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,27 (1H, s).

Chất trung gian 6

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat



Huyền phù của Na_2S. $9H_2O$ (4,79 g, 61,41 mmol) và $MgSO_4$ (10,87 g, 90,31 mmol) trong NMP (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 30 phút trong môi trường argon. Thêm từng giọt dung dịch của 2-flo-3-metyl benzaldehyt (5 g, 36,12 mmol) trong NMP (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 80°C và tiếp tục khuấy trong 30 phút ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được làm lạnh trong bể đá. Thêm từng giọt anhydrit axetic (6 mL) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat; Lớp chất hữu cơ được tách ra, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra S-(2-formyl-6-metyl-phenyl) etanthioat (3,2 g, hiệu suất 45,64%) dưới dạng chất rắn có màu nâu. LC-MS: 194,25 (M+H).

Thêm liên tiếp 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,99 g, 16,47 mmol) và titan tetra etoxit (3,76 g, 16,474 mmol) vào dung dịch của S-(2-formyl-6-metyl-phenyl) etanthioat (3,2 g, 16,47 mmol) trong THF khan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ trong môi trường argon ở 60°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường, được rót lên trên nước đá và lọc qua tấm xelit ngắn. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2) và lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 10-20%) để tạo ra S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl] etanthioat (2,9 g, hiệu suất 59,30%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 297,44 (M+H).

Dung dịch của S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl]etanthioat (2,7 g, 9,091 mmol) trong THF -Etanol (4:1; 75 mL) đã được khử khí bằng argon trong 15

phút và sau đó, thêm từng giọt natri bohydrua (2,75 g, 72,727mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 30 phút ở 0°C và 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng axeton/etanol (1:1; 30 mL) (đã được khử khí bằng argon) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm và giải phóng trong môi trường argon để tạo ra 2-metyl-N-[(3-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit (thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 257,41(M+H).

Thêm kali cacbonat (2,48 g, 17,947 mmol) và 2-flobenzaldehyt (3,34 g, 26,92 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-N-[(3-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit (2,31 g, 8,98 mmol) trong DMF (80 mL) (đã được khử khí bằng argon trước khi bổ sung trong khoảng 10 phút) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước (50 mL), tiếp theo là nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel (cỡ rây 100-200) (metanol 3% trong DCM) để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,0 g, hiệu suất 25% qua hai bước) dưới dạng dầu nhớt có màu nâu. LC-MS: 361,53 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (0,95 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,950 g, 2,63 mmol) trong dioxan (10 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,670 g, hiệu suất 87,10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 257,36 (M+H).

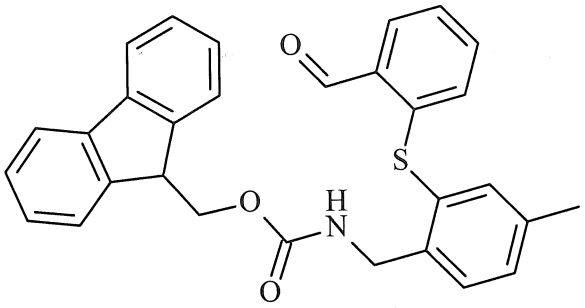
Thêm dung dịch của Fmoc-OSU (0,879g, 2,607 mmol) trong axetonitril (10 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl] sulfanylbenzaldehyt

(0,670 g, 2,607 mmol) trong natri bicacbonat 5% (5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Sản phẩm thu được như vậy được tính chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl] carbamat (0,48 g, hiệu suất 44,12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 479,60 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,29 (3H, s), 4,20 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,26 (2H, d, J = 6,00 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,00 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,56 Hz), 7,35-7,29 (4H, m), 7,48-7,38 (4H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,52 Hz), 7,78 (1H, t, J = 6,00 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,2 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 7

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-metyl-phenyl]metyl]carbamat



Huyền phù của natri sulfua (4,8 g, 78,04 mmol) và $MgSO_4$ (10,8 g, 90,48 mmol) trong NMP (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 30 phút trong môi trường argon. Thêm từng giọt dung dịch của 2-flo-4-metyl benzaldehyt (5 g, 36,19 mmol) trong NMP (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra ở nhiệt độ 80°C và tiếp tục khuấy trong 30 phút ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được làm lạnh trong bể đá. Thêm từng giọt anhydrit axetic (5,1 mL, 54,29 mmol) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của nước (150 mL) và etyl axetat (150 mL), lớp chất hữu cơ được tách ra, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế

bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra S-(2-formyl-5-metyl-phenyl) etanthioat (4,8 g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu cherry. LC-MS: 195,0 (M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,9 g, 24,71 mmol), tiếp theo là titan tetra etoxit (5,6 g, 24,71 mmol) vào dung dịch của S-(2-formyl-5-metyl-phenyl) etanthioat (4,8 g, 24,71 mmol) trong THF khan (100 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong khoảng thời gian 30 phút trong môi trường argon ở 60°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên nước đá và lọc qua tấm xelit ngắn. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2), rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 10-20%) để tạo ra S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-5-metyl-phenyl] etanthioat (4,5 g, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. LC-MS: 313,6 (M+H).

Dung dịch của S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-5-metyl-phenyl] etanthioat (1,5 g, 4,78 mmol) trong THF -etanol (4:1; 40 mL) đã được khử khí bằng argon trong 15 phút và sau đó, thêm từng giọt natri bohydrua (1,4 g, 38,28 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C và 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng axeton/etanol (1:1; 30 mL) (đã được khử khí bằng argon) và tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm và giải phóng trong môi trường argon để tạo ra 2-metyl-N-[(4-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 258 (M+H).

Thêm kali cacbonat (1,2 g, 9,32 mmol) và 2-flobenzaldehyt (1,7 g, 13,98 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-N-[(4-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit (3 g, thô) trong DMF (60 mL) (đã được khử khí bằng argon trước khi bổ sung trong khoảng 10 phút) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước (50 mL), tiếp theo là nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel (cỡ rây 100-200) chạy sắc ký cột (metanol trong DCM 5%) để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-

metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,6 g, hiệu suất 16% qua hai bước) dưới dạng chất lỏng không màu. LC-MS: 362,1 (M+H).

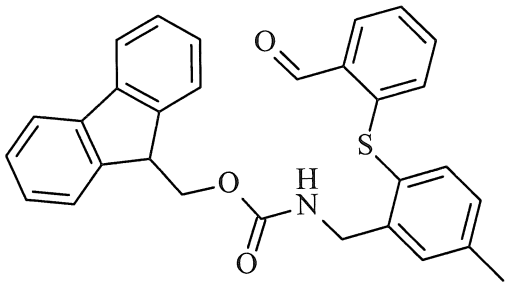
Thêm HCl 4M trong dioxan (0,8 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,8 g, 2,216 mmol) trong dioxan (10 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 2-(2-etyl-5-metyl-phenyl)sulfanylbenzaldehyt (0,56 g, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 258,0 (M+H).

Thêm dung dịch của Fmoc-OSU (0,73 g, 2,18 mmol) trong axetonitril (2 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-(2-etyl-5-metyl-phenyl)sulfanylbenzaldehyt (0,56 g, 2,17 mmol) trong natri bicacbonat 5% (5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước muối (50 mL). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-metyl-phenyl]metyl] carbamat (0,51 g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 480,5 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,33 (3H, s), 4,16 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,12 (1H, br t, J = 5,3 Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,33-7,23 (5H, m), 7,42-7,35 (4H, m), 7,52 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,29 (1H, s).

Chất trung gian 8

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]carbamat



Huyền phù của Na_2S. H_2O (4,79 g, 61,41 mmol) và $MgSO_4$ (10,87 g, 90,31 mmol) trong NMP (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 30 phút trong môi trường argon. Thêm từng giọt dung dịch của 2-flo-5-metyl benzaldehyt (5 g, 36,12 mmol) trong NMP (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra ở 80°C và tiếp tục khuấy trong 30 phút ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được làm lạnh dần dần trong bể đá. Thêm từng giọt anhydrit axetic (6 mL) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân cách giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat, Lớp chất hữu cơ được tách ra, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra S-(2-formyl-4-metyl-phenyl)etanthioat (3,3 g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn có màu nâu. LC-MS: 194,25 (M+H).

Thêm tert-butyl sulphinamit (2,06 g, 17,01 mmol), tiếp theo là titan tetra etoxit (3,88 g, 17,01 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của S-(2-formyl-4-metyl-phenyl) etanthioat (3,3 g, 17,01 mmol) trong THF khan (100 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ trong môi trường argon ở 60°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước đá và lọc qua tấm xelit ngắn. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2), rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 10-20%) để tạo ra S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-metyl-phenyl] etanthioat (3,0 g, hiệu suất 59,40%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 297,44 (M+H).

Dung dịch của S-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-metyl-phenyl]etanthioat của axit thioaxetic (2,0 g, 6,73 mmol) trong THF -etanol (4:1; 75 mL) đã được khử khí bằng argon trong 15 phút và sau đó, thêm từng giọt natri bohydrua (2,03 g, 53,87 mmol) ở

0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C và 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được dừng bằng axeton/ etanol (1:1; 30 mL) (đã được khử khí bằng argon) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm và giải phóng trong môi trường argon để tạo ra 2-metyl-N-[(5-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit (thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 257,41(M+H).

Thêm liên tiếp kali cacbonat (1,86 g, 13,463 mmol) và 2-flobenzaldehyt (2,50 g, 20,194 mmol) vào dung dịch của 2-metyl-N-[(5-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit (1,73 g, 6,7 mmol) trong DMF (80 mL) (đã được khử khí bằng argon trước khi bổ sung trong khoảng 10 phút) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước (50 mL), tiếp theo là nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (cỡ rây 100-200) (metanol 3% trong DCM) để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metyl-phenyl]-metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,840 g, hiệu suất 21% qua hai bước) dưới dạng dầu nhớt màu nâu. LC-MS: 361,5 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (0,87 mL) vào dung dịch của N-[[2-(2-formylphenyl)-sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,840 g, 3,26 mmol) trong dioxan (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 2-(2-etyl-4-metyl-phenyl)sulfanylbenzaldehyt (0,600 g, hiệu suất 88,10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 257,36 (M+H).

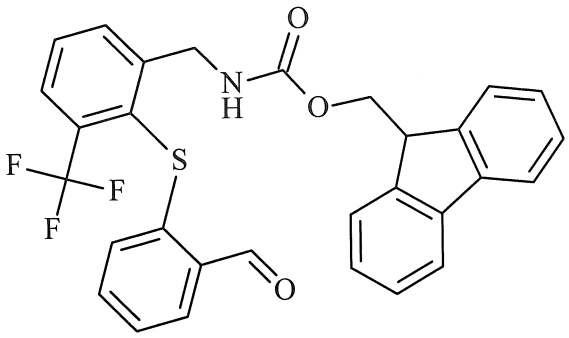
Thêm Fmoc-OSU (0,787 g, 2,334 mmol) trong axetonitril (10 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-(2-etyl-4-metyl-phenyl)sulfanylbenzaldehyt hydroclorua (0,600 g, 2,33 mmol) trong natri bicacbonat 5% (5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), tiếp theo là nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]carbamat (0,5 g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 480,1 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,36 (3H, s), 4,23-4,21 (3H, br m), 4,30-4,28 (2H, br m), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24-7,20 (2H, m), 7,37-7,30 (3H, m), 7,47-7,38 (4H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,81 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 9

9H-fluoren-9-ylmetylN-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-carbamat



Thêm K_2CO_3 (2,8 g, 20,82 mmol), tiếp theo là este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (2,62 g, 15,61 mmol) vào dung dịch của 2-flo-3-triflometyl-benzaldehyt (2,0 g, 10,41 mmol) trong DMF (4 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (70 mL). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 2-[2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (3,0 g, hiệu suất 84,67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 341,0 (M+H).

Thêm tert butylsulphinamit (1,6 g, 13,22 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (3,49 mL, 16,6 mmol) vào dung dịch của metyl 2-[2-formyl-6-(triflometyl)phenyl] sulfanylbenzoat (3 g, 8,81 mmol) trong THF khan (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (70 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl]sulfanylbenzoat (3,8g, hiệu suất 97,19%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt. LC-MS: 443,8 (M+H).

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl]sulfanyl-benzoat (3,8 g, 8,57 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,977 g, 25,73 mmol) trong THF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (3 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (80 mL) và phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,6 g, hiệu suất 72,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 418,1 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (7,931 g, 18,70 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,6 g, 6,235 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng natri thiosulphat, làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách sử dụng combiflash (etyl axetat) để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,2 g, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 415,9 (M+H).

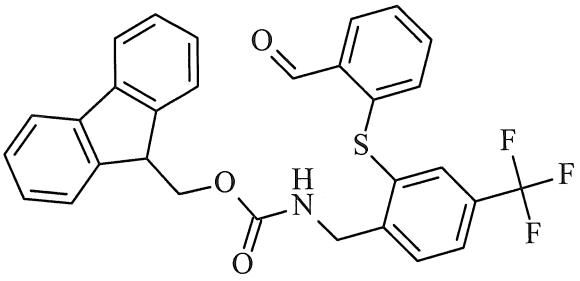
Thêm HCl 4M trong dioxan (1,2 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,2 g, 2,88 mmol) trong dioxan (12 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,88 g, hiệu suất 97,87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 311,9 (M+H).

Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (0,953 g, 2,82 mmol) trong CH_3CN (15 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl] sulfanyl-benzaldehyt (0,88 g, 2,82 mmol) trong axetonitril (15 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (8 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (5-7% EtOAc trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat (1,1 g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 533,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,20 (3H, br), 4,33 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,44-7,31 (6H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,86-7,76 (2H, m), 7,92-7,88 (3H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,17 (1H, s).

Chất trung gian 10

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-(triflometyl)phenyl]metyl]-carbamat



Thêm K_2CO_3 (2,8 g, 20,82 mmol), tiếp theo là este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (2,62 g, 15,61 mmol) vào dung dịch của 2-flo-4-triflometyl-benzaldehyt (2,0 g, 10,41mmol) trong DMF (4 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (70 mL). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 2-[2-formyl-5-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (3,0 g, hiệu suất 84,67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 341,1 (M+H).

Thêm tert butylsulphinamit (1,6 g, 13,22 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (2,77 g, 13,22 mmol) vào dung dịch của metyl 2-[2-formyl-5-(triflometyl)phenyl] sulfanylbenzoat (3 g, 8,81 mmol) trong THF khan (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ trong môi trường khí argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (70 mL). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyl-iminometyl]-5-(triflometyl)phenyl] sulfanylbenzoat (3,8 g, hiệu suất 97,19%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt. LC-MS: 443,9 (M+H).

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-5-(triflometyl)phenyl] sulfanylbenzoat (3,8 g, 8,57 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,977 g, 25,73 mmol) trong THF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 0oC. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (3 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (80 mL) và phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-4-(triflometyl)-phenyl]metyl]-

2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,5 g, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: 418,1 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (10,67 g, 25,18 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,5 g, 8,39 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng natri thiosulphat, làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách sử dụng combiflash (etyl axetat) để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-(triflometyl)phenyl]-metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7 g, hiệu suất 48,75%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng. LC-MS: 415,9 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (1,7 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7 g, 4,091 mmol) trong dioxan (17 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-5-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,1 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 311,9 (M+H).

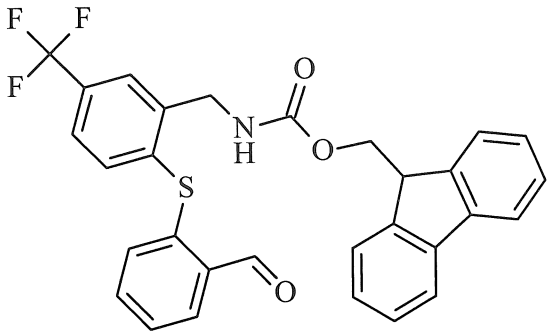
Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (1,19 g, 3,53 mmol) trong CH_3CN (15 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-5-(triflometyl)phenyl] sulfanylbenzaldehyt (1,1 g, 3,53 mmol) trong axetonitril (15 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (8 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc 5-7% trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-

ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-metyl-phenyl]metyl]carbamat (0,530 g, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 534,2 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,22 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,31 (2H, m), 7,46-7,40 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,91-7,85 (3H, m), 7,73 (1H, s)., 7,94 (1H, t, J = 8,00 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 11

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-carbamat



Thêm K_2CO_3 (2,8 g, 20,82 mmol), tiếp theo là este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (2,67g, 15,61 mmol) vào dung dịch của 2-flo-5-triflometyl-benzaldehyt (2,0 g, 10,41mmol) trong DMF (4 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 2-[2-formyl-4-(triflometyl)phenyl] sulfanyl-benzoat (3,5 g, hiệu suất 98,78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 340,7 (M+H).

Thêm tert butylsulphinamit (2,01 g, 16,6 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (3,49 mL, 16,6 mmol) vào dung dịch của metyl 2-[2-formyl-4-(triflometyl)phenyl] sulfanylbenzoat (3,5 g, 16,6 mmol) trong THF khan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng

được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL), lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-(triflometyl)phenyl] sulfanyl-benzoat (4,0 g, hiệu suất 54,11%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 444,0 (M+H).

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-(triflometyl)phenyl] sulfanyl-benzoat (4,0 g, 9,02 mmol) trong THF (40 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (1,02 g, 27,0 mmol) trong THF (60 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (5 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (3 x 50 mL) và phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-5-(triflometyl)-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,0 g, hiệu suất 79,58%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 418 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (9,1 g, 21,5 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,0 g, 7,1 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng natri thiosulphat, làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách sử dụng flash-chromatography (etyl axetat) để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7 g, hiệu suất 56,87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 415,7 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (1,7 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7 g, 4,09 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ

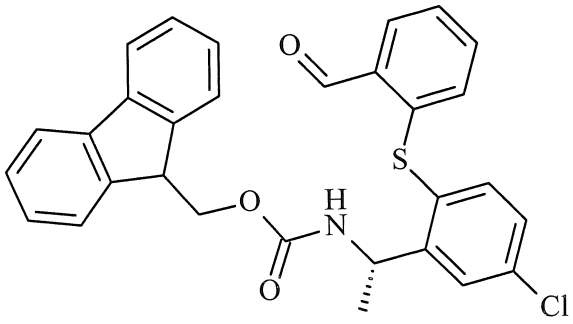
trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,1 g, hiệu suất 86,36%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 312,1 (M+H).

Thêm Fmoc-OSu (1,19 g, 3,53 mmol) trong CH_3CN (10 mL) vào huyền phù của 2-[2-(aminometyl)-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,0 g, 3,53 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (8 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc 30% trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl] metyl]-carbamat (0,410 g, hiệu suất 26,79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 533,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,19 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, br), 6,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31-7,27 (1H, m), 7,47-7,33 (6H, m), 7,56-7,51 (3H, m), 7,76-7,74 (3H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,29 (1H, s).

Chất trung gian 12

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1S)-1-[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]etyl]-carbamat



Dung dịch của 1-(5-clo-2-flophenyl)etan-1-on (2,0g,11,588mmol), (2-sulfanyl-phenyl)metanol (1,625g, 11,588mmol), dung dịch nước NaOH 63% (0,7mL) và HMPA(5mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng EtOAc 20% trong hexan để tạo ra 1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etanon (2,67 g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất lỏng dính không màu.

Thêm (S) 2-metyl 2-propan sulfinamit (415 mg, 3,425 mmol) và $Ti(OEt)_4$ (3,59 ml, 17,123 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-phenyl]etanon (1,0 g,3,425 mmol) trong THF (7mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra N-[(1S)-1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,0 g, thô) dưới dạng chất lỏng dính.

Thêm L-selectrit (lithi tri-sec-butyl(hydrido)borat) (10 ml) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(1S)-1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,5 g, 6,925 mmol) trong THF (30 ml) ở -78°C và được khuấy trong điều kiện giống như vậy trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột silic oxit thường (EtOAc-hexan 30%) để tạo ra N-[(1S)-1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-phenyl]etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,9 g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn dính màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 398,2 (M+H).

Thêm HCl 4M/dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(1S)-1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,0g, 2,513 mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất

giảm để tạo ra [2-[2-[(1S)-1-aminoetyl]-4-clo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (900 mg, thô) dưới dạng chất lỏng không màu. MS theo thử nghiệm: 294,1 (M+H).

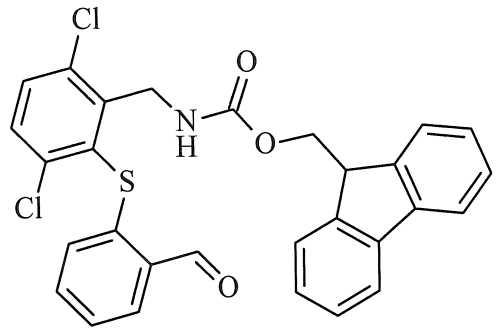
Thêm Fmoc OSU (919,636 mg, 2,727 mmol) trong CH_3CN (20 mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-[(1S)-1-aminoetyl]-4-clo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (900mg, 2,727 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy sau đó được tinh chế bằng cột silic oxit thường (etyl axetat-hexan 20%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1R)-1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]-carbamat dưới dạng chất rắn dính (800 mg, hiệu suất 56%). MS theo thử nghiệm: 516,3 (M+H).

Thêm MnO_2 (1,819g, 20,928 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1R)-1-[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]carbamat (540mg, 1,046 mmol) trong DCM/THF (1:1, 24mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng EA/Hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1S)-1-[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]etyl]carbamat (300mg, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,26 (3H; d; J = 6,92 Hz); 4,21-4,23 (2H; m); 5,08-5,12 (1H; m); 6,83 (1H; d; J = 7,8 Hz); 7,31-7,33 (2H; m); 7,39-7,40 (4H; m); 7,45-7,46 (m; 2H); 7,66-7,69 (3H; m); 7,90 (2H; d; J = 7,4 Hz); 7,96 (1H; d; J =7,4 Hz); 8,03 (1H; d; J = 7,36 Hz); 10,21 (1H; s).

Chất trung gian 13

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 3,6-diclo-2-flo-benzaldehyt (3 g, 15,54 mmol) và K_2CO_3 trong DMF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước và được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với hexan để tạo ra metyl 2-(3,6-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (4,5 g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm tert-butyl sulphinamit (2,39 g, 19,79 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (4,51 mL, 19,79 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-(3,6-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (4,5 g, 13,19 mmol) trong THF khan (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ trong môi trường khí argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước (200 mL), lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat (200 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với hexan để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diclo-phenyl]sulfanylbenzoat (5,6 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diclo-phenyl] sulfanyl-benzoat (5,6 g, 12,61 mmol) trong THF (50 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (1,43 g, 37,95 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy

trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (15 mL) và lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với hexan để tạo ra N-[[3,6-diclo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 418,0 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (6,84 g 16,14 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3,6-diclo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (4,2 g, 10,76 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (100 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 10%) để tạo ra N-[[3,6-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn dính, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo lý thuyết: 415 MS theo thử nghiệm 416,0 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (4 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3,6-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, 3,84 mmol) trong dioxan (12 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-3,6-diclo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,1 g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 311,9(M+H).

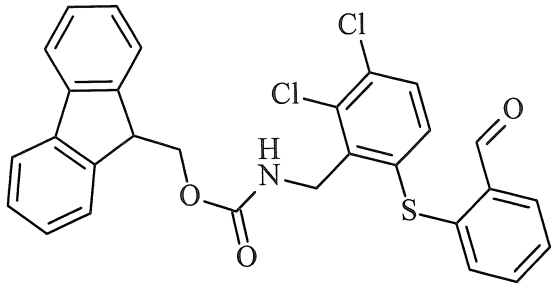
Thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (10 mL), tiếp theo là dung dịch của Fmoc-OSu (1,18 g, 3,52 mmol) trong CH_3CN (15 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-3,6-diclo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,1 g, 3,52 mmol) trong axetonitril (25 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (80 mL) và nước (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat

khan. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc 20% trong hexan) để thu được 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,83 g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 534,2 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,10 (1H, t, J = 7,2 Hz), 4,26 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,80 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,10 (1H, br), 6,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31-7,27 (4H, m), 7,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,52-7,46 (4H, m), 7,73 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 6,2 Hz), 10,28 (1H, s).

Chất trung gian 14

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2,3-diclo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (2,12 mL, 15,54 mmol) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2,3-diclo-6-flo-benzaldehyt (3 g, 15,54 mmol) và K_2CO_3 (4,29 g, 31,08 mmol) trong DMF(10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước và được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (EtOAc trong hexan 10%) để tạo ra metyl 2-(3,4-diclo-2-formyl-phenyl)-sulfanylbenzoat (3 g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm lần lượt tert-butyl sulphinamit (1,60 g, 13,19 mmol) và titan (IV) etoxit (3 mL, 13,19 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(3,4-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (3 g, 8,79 mmol) trong THF khan (100 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ trong môi trường khí argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng

TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước (100 mL) lọc qua xelit và đệm xelit được rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với hexan để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,4-diclo-phenyl]sulfanylbenzoat (3,8 g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,4-diclo-phenyl] sulfanyl-benzoat (3,8 g, 8,56 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,97 g, 25,67 mmol) trong THF (40 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (5 mL), lọc qua xelit và đệm xelit được rửa bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Phần dịch lọc được cô và hợp chất thô thu được như vậy được nghiền mịn với hexan để tạo ra N-[[2,3-diclo-6-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,5 g, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 417,8 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (3,80 g, 8,97 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2,3-diclo-6-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,5 g, 5,98 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (100 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat và được làm khô bằng natri sulphat khan. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 10%) để tạo ra N-[[2,3-diclo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7 g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 416,0 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (10 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2,3-diclo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7 g, 4,08 mmol) trong dioxan (25 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi

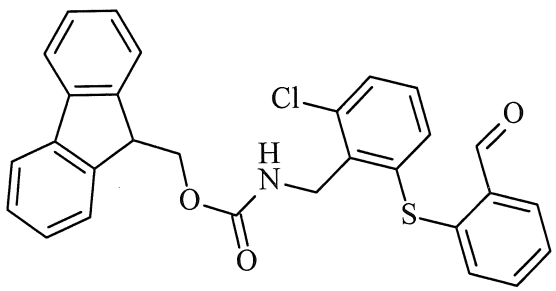
trường trong 6 giờ. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô, chất này được được nghiền mịn với dietyl ete để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-3,4-diclo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,27 g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 311,9 (M+H).

Thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (10 mL), tiếp theo là dung dịch của Fmoc-OSu (1,40 g, 4,16 mmol) trong CH_3CN (15 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-3,4-diclo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,3 g, 4,16 mmol) trong axetonitril (40 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và nước (100 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 20%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2,3-diclo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,610 g, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 534,1 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,17-4,15 (1H, m), 4,22-4,21 (2H, m), 4,50 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,38 (4H, m), 7,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,70-7,64 (3H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 15

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-clo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (2,6 mL, 18,92 mmol) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-clo-6-flo-benzaldehyt (3 g, 18,92 mmol) và K_2CO_3 trong

DMF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (EtOAc trong hexan 10%) để tạo ra metyl 2-(3-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (3,4 g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Thêm tert-butyl sulphinamit (2,01 g, 16,66 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (3,8 mL, 16,66 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(3-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (3,4 g, 11,11 mmol) trong THF khan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ trong môi trường khí argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước (150 mL) và lọc qua xelit, rửa bằng etyl axetat (150 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được nghiền mịn bằng cách sử dụng hexan để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-clo-phenyl] sulfanylbenzoat (4,4 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-clo-phenyl]sulfanylbenzoat (3,8 g, 9,29 mmol) trong THF (40 mL) vào huyền phù đặc đã được làm lạnh bằng đá của LAH (1,05 g, 27,87 mmol) trong THF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng natri sulphat bão hòa (10 mL), lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat (3 x 75 mL). Phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với hexan để tạo ra N-[[2-clo-6-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,2g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 384,0 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (5,31 g, 12,53 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-clo-6-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,2 g, 8,35 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp

phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (100 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 10%) để tạo ra N-[[2-clo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,1 g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 382,1 (M+H).

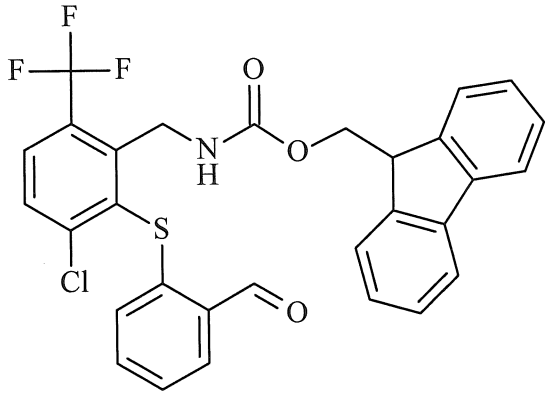
Thêm 4M trong HCl trong dioxan (10 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-clo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,1 g, 5,51 mmol) trong dioxan (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-3-clo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,5 g, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 277,9 (M+H).

Thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (15 mL), tiếp theo là dung dịch của Fmoc-OSu (1,65 g, 4,90 mmol) trong CH_3CN (10 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-3-clo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,5 g, 4,90 mmol) trong axetonitril (40 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và nước (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra và rửa bằng nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký combiflash (20% EtOAc trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-clo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl] carbamat (0,93 g, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 499,9 (M+H).

1H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,20-4,14 (3H, m), 4,47 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,32-7,28 (2H, m), 7,43-7,36 (5H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,62-7,59 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 16

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-6-(triflometyl)-phenyl]-metyl]-carbamat



Thêm K_2CO_3 (1,64g, 11,89 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl este của axit 2-mercapto-benzoic (2g, 11,89 mmol) và 2,3-diclo-6-(triflometyl)benzaldehyt (2,89g, 11,889mmol) trong DMF (20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng 0-5% etyl axetat trong hexan để tạo ra metyl 2-[6-clo-2-formyl-3-(triflometyl)phenyl] sulfanylbenzoat (2,3g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 375 (M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,45g, 12,0 mmol), $Ti(OEt)_4$ (12,68mL, 60,04 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[6-clo-2-formyl-3-(triflometyl)phenyl]sulfanyl-benzoat (4,5g, 12,007mmol) trong THF (50mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (5,8g thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 491,8 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (3,2g, 151,85mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (5,8g,

15,185mmol) trong THF (60mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng 5-40% etyl axetat trong hexan để tạo ra N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-6-(triflometyl)-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,7g, hiệu suất 69%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 452,2 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (20mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-6-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,7g, 8,18mmol) trong MeOH (40mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-(triflometyl)phenyl] sulfanylphenyl]metanol (3,6g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 347,8 (M+H).

Thêm Fmoc OSU(3,1g, 9,368mmol) trong CH_3CN(35mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylphenyl]metanol (3,6g, 9,368mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (35mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-6-(triflometyl)phenyl]metyl]carbamat (2,96 g, hiệu suất 63%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 569,9 (M+H).

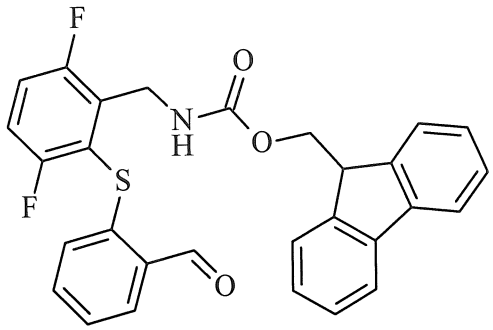
Thêm MnO_2 (8,84g, 101,749mmol) vào dung dịch đã được khuấy của get 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-6-(triflometyl)phenyl] metyl]carbamat (2,9g, 5,087mmol) trong DCM/THF(1:1, 60mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần

dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-6-(triflometyl)phenyl] metyl]-carbamat (2g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 567,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,01-4,03 (1H; m); 4,22-4,28 (2H; m); 4,41 (2H; d; J = 5,6 Hz); 6,53 (1H; d; J = 7,76 Hz); 7,30 (2H; t; J = 7,4 Hz); 7,42 (3H; t; J = 7,4 Hz); 7,49-7,51 (1H; m); 7,67 (2H; d; J = 7,36 Hz); 7,74 (1H; br s); 7,89 (2H; d; J = 7,8 Hz); 7,99-8,03 (2H; m); 8,07 (1H; s); 10,20 (1H; s).

Chất trung gian 17

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diflo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm K_2CO_3(1,12g, 8,153mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl este của axit 2-mercapto-benzoic (1,37g, 8,153mmol) và 2-clo-3,6-diflobenzaldehyt (1,43g, 8,153mmol) trong DMF (12mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng 0-2% etyl axetat trong hexan để tạo ra metyl 2-(3,6-diflo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm: 309,3 (M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,669g, 5,519mmol), $Ti(OEt)_4$(5,786mL, 27,597mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(3,6-diflo-2-formyl-phenyl)-sulfanylbenzoat (1,7g, 5,519mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diflo-phenyl] sulfanylbenzoat (2,4g thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 425,7 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (1,23g, 56,471mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diflo-phenyl]sulfanylbenzoat (2,4g, 5,647mmol) trong THF (30mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng 5-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra N-[[3,6-diflo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6g, hiệu suất 75%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 385,9 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (12mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3,6-diflo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6g, 3,855mmol) trong MeOH (25mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-3,6-diflo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,6g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 281,9 (M+H).

Thêm Fmoc OSU(1,724 g, 5,112 mmol) trong CH_3CN(20 mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-3,6-diflo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,6 g, 5,112 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) at 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở

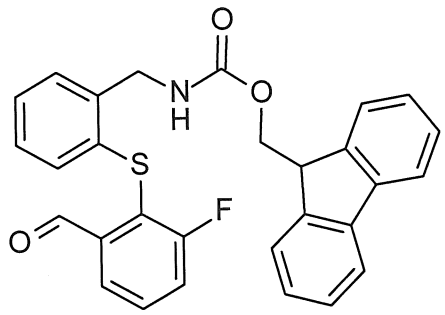
nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diflo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-phenyl]-metyl]carbamat (2g, hiệu suất 95%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 503,9 (M+H).

Thêm MnO_2 (6,913 g, 79,523 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diflo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl] carbamat (2g, 3,976mmol) trong DCM/THF(1:1, 50mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-12% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diflo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (1g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 502,1 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,12-4,14 (3H; m); 4,40 (2H; d; J = 3,68 Hz); 6,70 (1H; d; J = 7,76 Hz); 7,20-7,31 (2H; m); 7,33-7,45 (4H; m); 7,49-7,53 (1H; m); 7,64 (2H; d; J = 7,44 Hz); 7,69 (1H; m); 7,82 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,4 Hz); 10,19 (1H; s).

Chất trung gian 18

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-flo-6-formyl-phenyl)sulfanylphenyl]metyl] carbamat



Thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (4,7 g, 28,16 mmol) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2,3-Diflo-benzaldehyt (4,0 g, 28,16 mmol) và K_2CO_3 (7,77 g,

56,33 mmol) trong DMF (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với hexan để tạo ra metyl 2-(2-flo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (5,5 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS: 290,9 (M+H).

Thêm etylen glycol (1,2 mL, 20,68 mmol) và p-TSA (0,19 g, 1,03 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(2-flo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (tức là 3 ngày) (3 g, 10,34 mmol) trong toluen (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 140°C bằng cách sử dụng thiết bị ngưng Dean-Stark trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô để tạo ra metyl 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylbenzoat (3 g, hiệu suất 86%) chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 334,7(M+H).

Thêm dung dịch của get metyl 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl] sulfanyl-benzoat (3,5 g, 10,47 mmol) trong THF (40 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (1,19 g, 31,43 mmol) trong THF (40 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (20 mL), được khuấy trong 30 phút và lọc qua xelit, rửa bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Phần dịch lọc được cô để tạo ra [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (3 g, hiệu suất 93%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 324 ($M+NH_4$).

Thêm Et_3N (4,08 mL, 29,41 mmol) và metansulfonyl clorua (1,13 g, 14,70 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (3 g, 9,80 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (50 mL). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng

natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metyl metansulfonat (3,5 g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 384,9 (M+H).

Thêm amoniac lỏng (15 mL) vào dung dịch của [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metyl metansulfonat (3,5 g, 9,11 mmol) trong THF (40 mL) ở -78°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt từ từ đến 55°C trong 4 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanamin (2,5 g, hiệu suất 94%) dưới dạng dầu nhớt. LCMS: 305,8 (M+H).

Thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (5 mL), tiếp theo là dung dịch của Fmoc-OSu (2,76 g, 8,19 mmol) trong CH_3CN (40 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanamin (2,5 g, 8,19 mmol) trong axetonitril (60 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sau đó nó được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và nước (200 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (20% EtOAc trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metyl] carbamat (1,5 g, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 527,6 (M+H).

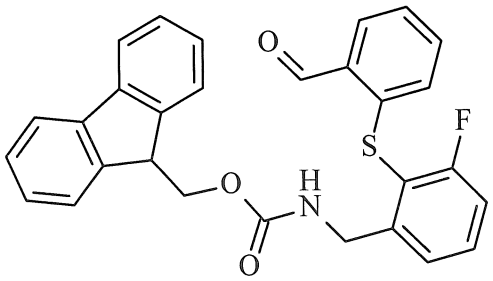
Thêm dung dịch HCl đặc (8 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metyl] carbamat (1,5 g, 2,84 mmol) trong axeton (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô được hòa tan trong dung dịch natri bicacbonat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, được làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế thêm bằng cách chạy sắc ký nhanh (20% EtOAc trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-

ylmetyl N-[[2-(2-flo-6-formyl-phenyl)sulfanylphenyl]metyl]carbamat (1,0 g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 483,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,26-4,23 (1H, m), 4,38-4,35 (4H, m), 6,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,19-7,14 (1H, m), 7,23-7,22 (2H, m), 7,33 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,79-7,64 (5H, m), 7,93-7,88 (3H, m), 10,44 (1H, s).

Chất trung gian 19

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (4 g, 28,16 mmol) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2,3-Diflo-benzaldehyt (4,7 g, 28,16 mmol) và K_2CO_3 (7,77 g, 56,33 mmol) trong DMF (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL). Các lớp chất hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với hexan để tạo ra metyl 2-(2-flo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (5,5 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS: 290,9(M+H).

Thêm tert-butyl sulphinamit (1,87 g, 15,51mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (3,53 g, 15,51 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(2-flo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (3 g, 10,34 mmol) trong THF khô (50 mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên nước (10 mL) và lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (100 mL) và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp chất

hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-flo-phenyl]sulfanylbenzoat (2,5 g, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: 393,8 (M+H).

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-flo-phenyl]sulfanylbenzoat (2,5 g, 6,36 mmol) trong THF (40 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,72 g, 19,04 mmol) trong THF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (15 mL) và lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[3-flo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,2 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS: 367,8(M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (3,81 g, 8,99 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-flo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,2 g, 5,99 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng $NaHCO_3$ (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat bão hòa, được làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (EtOAc 50% trong hexan) để tạo ra N-[[3-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,8 g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: 365,8 (M+H).

Thêm HCl trong dioxan (20 mL, 4M) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,8 g, 2,88 mmol) trong dioxan (40 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hợp chất thô này được nghiền mịn với dietyl ete, tiếp theo là làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-6-flo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: 261,7(M+H).

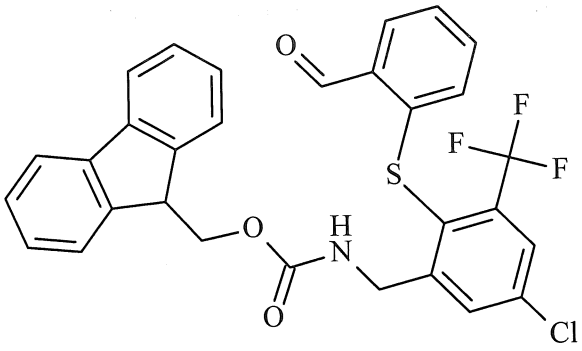
Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (1,29 g, 3,83 mmol) trong axetonitril (30 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-6-flo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,0 g,

3,83 mmol) trong axetonitril (50 mL) và dung dịch nước 5% và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sau đó nó được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và nước (200 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat 10% trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,65 g, hiệu suất 22% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: 484,0 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,21 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,33-4,28 (4H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,0), 7,23 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,48-7,30 (7H, m), 7,64-7,58 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90-7,85 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 20

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]-metyl]carbamat



Thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (1,1 g, 6,62 mmol) vào huyền phù của 5-clo-2-flo-3-triflometyl-benzaldehyt (1,5 g, 6,62 mmol) và K_2CO_3 (1,8 g, 13,24 mmol) trong DMF (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng (3 x 250 mL) etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng silicagel (cỡ rây

100-200) chạy sắc ký cột (20% etyl axetat và hexan) để tạo ra metyl 2-[4-clo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (2,3 g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Thêm titan tetraetoxit (3,48 g,15,29 mmol) vào dung dịch của metyl 2-[4-clo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (2,6 g, 6,95 mmol) và tert-butyl sulphinamit (1,8 g, 15,29 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng silicagel (cỡ rây 100-200) chạy sắc ký cột (30% etyl axetat và hexan) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyl-iminometyl]-4-clo-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (1,9 g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 477,9 (M+H).

Thêm dung dịch của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-clo-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (1,9 g, 3,98 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá LAH (0,45 g, 11,95 mmol) trong THF (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri sulphat (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng hexan, tiếp theo là pentan để tạo ra N-[[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 452,0(M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (3,7 g, 8,86 mmol) vào huyền phù của N-[[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, 3,54 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 2 giờ. Tiến trình của khối phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng

silicagel (cỡ rây 100-200) chạy sắc ký cột (etyl axetat) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,900 g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 449,7 (M+H).

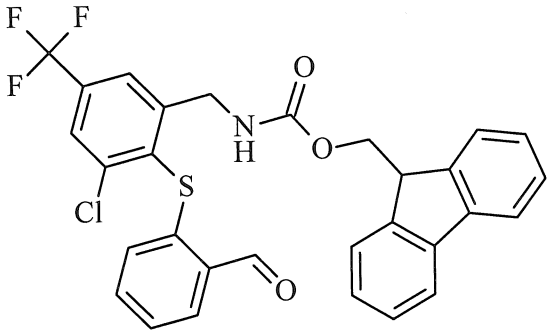
Thêm HCl 4M trong dioxan (4 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,9 g, 0,0020 mol) trong 1,4 dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-4-clo-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,65 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 346,0 (M+H).

Thêm Fmoc-OSu (0,558 g, 0,0020 mol) trong CH_3CN (50 mL) vào dung dịch của N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,9 g, 0,0020 mol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (12 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối. Lớp chất hữu cơ được tách ra, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl] carbamat (0,435 g, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 568,0 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,23-4,20 (3H, m), 4,32-4,30 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34-7,30 (2H, m), 7,44-7,37 (4H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,70 (1H, br s), 7,89 (3H, d, J = 7,5 Hz), 8,03-8,00 (2H, m), 10,15 (1H, s).

Chất trung gian 21

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]-metyl]carbamat



Huyền phù của 3-clo-2-flo-5-triflometyl-benzaldehyt (2,5 g, 11,06 mmol) và K_2CO_3 (3,0 g, 22,12 mmol) trong DMF (15 mL) được thêm este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (1,8 g, 11,06 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 250 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột (cỡ rây 100-200) bằng cách sử dụng 20% etyl axetat và hexan dưới dạng chất rửa giải để tạo ra metyl 2-[2-clo-6-formyl-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (3,5 g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Thêm titan tetraetoxit (3,2 g, 14,03 mmol) vào huyền phù của metyl 2-[2-clo-6-formyl-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (3,5 g, 9,36 mmol) và tert-butyl sulphinamit (1,6 g, 14,03 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel (cỡ rây 100-200) chạy sắc ký cột (30% etyl axetat và hexan) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (4 g, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 477,9 (M+H).

Thêm dung dịch của 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzoat (4 g, 8,38 mmol) trong THF (25 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,955 g, 25,15 mmol) trong THF (25 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước natri sulphat (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 250 ml). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cách rửa bằng hexan, tiếp theo là pentan để tạo ra N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,9 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 452,1(M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (9,17 g, 21,62 mmol) vào dung dịch của N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,9 g, 8,64 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ (100 mL) và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel (cỡ rây 100-200) chạy sắc ký cột (etyl axetat) để tạo ra N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2 g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 449,7(M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (4 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2 g, 4,45 mmol) trong 1,4 dioxan (50 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,5 g, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 346,1(M+H).

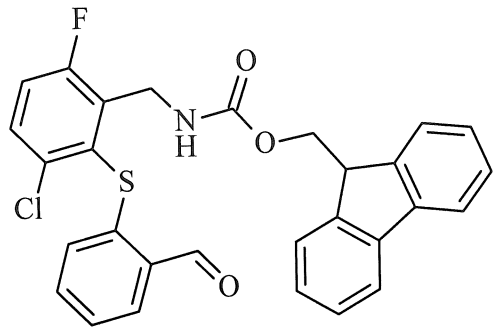
Thêm Fmoc-OSu (1,42 g, 4,19 mmol) trong CH_3CN (50 mL) vào dung dịch của 2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylbenzaldehyt (2 g, 5,24 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (12 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ

môi trường trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối. Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl]carbamat (0,700 g, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 568,1(M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,15 (1H, t, J = 6,9 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,55 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,29-5,26 (1H, br), 6,52 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,29-7,27 (2H, m), 7,34-7,30 (2H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,76-7,73 (4H, m), 7,87-7,85 (1H, m), 10,25 (1H, s).

Chất trung gian 22

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-6-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm K_2CO_3 (720 mg,5,208 mmol) và metyl 2-sulfanylbenzoat (876 mg,5,208 mmol) vào dung dịch của 2,3 diclo 6-flo benzaldehyt (1,0 g,5,208 mmol) trong DMF(7,0 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra hợp chất, hợp chất này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-2% để tạo ra metyl 2-(6-clo-3-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (354mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metyl 2-propan sulfinamit (0,636 g, 5,247 mmol) và $Ti(OEt)_4$ (5,5 mL, 26,235 mmol) vào dung dịch đã khuấy của metyl 2-(6-clo-3-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,7 g,5,247 mmol) trong THF (25 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulphat và cô trong chân không để tạo ra etyl 2-({6-clo-3-flo-2-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]phenyl}sulfanyl)benzoat (2,2 g, thô) dưới dạng chất lỏng màu vàng. MW theo thử nghiệm: 442,3 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (1,185 g, 54,422 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-({6-clo-3-flo-2-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]phenyl}sulfanyl)benzoat (2,4 g, 5,442 mmol) trong THF (25mL) ở 0°C và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng NH_4Cl và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-50% để tạo ra N-[[3-clo-6-flo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4 g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 402,2 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (12 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3-clo-6-flo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4g, 3,373 mmol) trong MeOH (25 mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-flo-phenyl] sulfanylphenyl] metanol (1,4 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 298,2 (M+H).

Thêm Fmoc OSU(1,589 g, 4,714 mmol) trong CH_3CN(20 mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,4 g, 4,714 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20 mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước

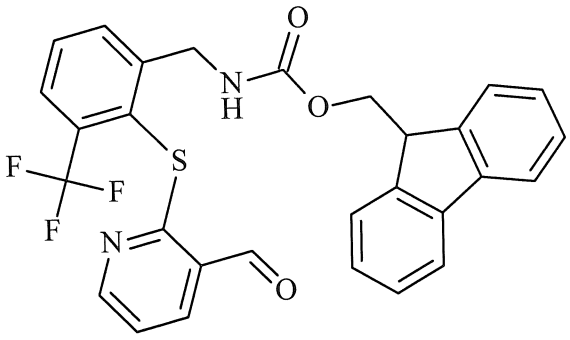
muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-6-flo-2-[2-(hydroxymetyl) phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (1,6 g, hiệu suất 88%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 520 (M+H).

Thêm MnO_2(5,36 g, 61,657 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-6-flo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (1,6 g, 3,083 mmol) trong DCM/THF(1:1, 50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảmSản phẩm thu được như vậy đã được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng 0-13% etyl axetat trong hexan để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-6-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (1,0 g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 517,8 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,12-4,14 (3H; m); 4,40 (2H; br s); 6,55 (1H; d; J = 7,92 Hz); 7,28-7,31 (2H; m); 7,33-7,45 (4H; m); 7,51 (1H; t; J = 8,96 Hz); 7,62 (2H; d; J = 7,44 Hz); 7,70-7,72 (1H; m); 7,82 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,4 Hz); 10,19 (1H; s)

Chất trung gian 23

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]-metyl]carbamat



Thêm từng phần natri hydrua (1,663 g, 9,16 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 2-flo-3-triflometyl-benzaldehyt (3,2 g, 20,87 mmol) trong DMF (30 mL) và

hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Thêm từng giọt dung dịch của metyl este của axit 2-Mercapto-nicotinic (2,2 g, 13,87 mmol) trong DMF vào hỗn hợp phản ứng tạo ra (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 90°C trong 9 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C và thêm kali cacbonat (3,83g, 27,742 mmol), tiếp theo là metyl iodua (5,90 g, 27,74 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước lạnh như đá (100 mL) và được chiết bằng (3 x 100 mL) etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 30%) để tạo ra metyl 2-[2-formyl-6-(triflometyl)phenyl] sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,3 g, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 341,7 (M+H).

Thêm tert butylsulphinamit (2,31 g, 19,06 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (4,34 g, 19,06 mmol) vào dung dịch của afford metyl 2-[2-formyl-6-(triflometyl)-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,3 g, 3,81 mmol) trong THF khan (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL), lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 30%) để tạo ra metyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,3 g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 444,9 (M+H).

Thêm 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-(triflometyl)phenyl] sulfanyl-pyridin-3-carboxylat (1,3 g, 2,93 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,277 g, 7,32 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng natri sulphat bão hòa (5 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (3 x 50 mL) và phần dịch lọc

được cô để tạo ra N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]-metylen]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,1 g, hiệu suất 90%) dưới dạng khối dạng dính. LC-MS: 418,7 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (1,45 g, 3,421 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl] metylen]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,1 g, 2,63 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng natri thiosulphat, làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 30%) để tạo ra N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,750 g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 416,9 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (1,0 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,750 g, 1,80 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (0,620 g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 313,0 (M+H).

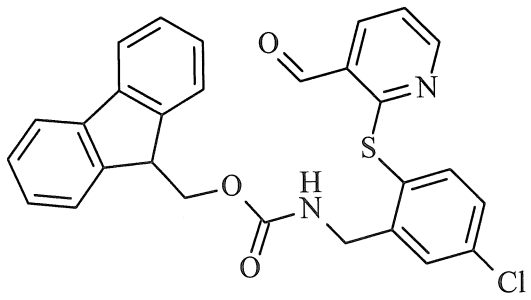
Thêm Fmoc-OSu (0,534g, 1,5846mmol) trong CH_3CN (10 mL) vào huyền phù của 2-[2-(aminometyl)-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (0,620 g, 1,9808 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5%(5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong

hexan 30%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]metyl] carbamat (0,635 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 534,8 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,21 (3H, m), 4,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,29 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,72-7,67 (3H, m), 7,83-7,81 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,40-8,36 (2H, m), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 24

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl] carbamat



Thêm natri hydrua từng phần (1,52 g, 66,20 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 5-clo-2-flo-benzaldehyt (5,14 g, 33,10 mmol) trong DMF (80 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Thêm metyl este của axit 2-Mercapto-nicotinic (3,5 g, 22,06 mmol) trong DMF (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 9 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C và thêm kali cacbonat (6,1g, 44,14 mmol) và metyl iodua (9,39 g, 66,20 mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước lạnh như đá (100 mL) và được chiết bằng (3 x 100 mL) etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc trong hexan 30%) để tạo ra metyl 2-(4-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,5 g, hiệu suất 37%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 308,0 (M+H).

Thêm tert-butylsulphinamit (4,93 g, 40,72 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (9,28 g, 40,72 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(4-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,5 g, 8,14 mmol) trong THF khan (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL), lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc 30% trong hexan) để tạo ra metyl 2-[4-clo-2-[(Z)-triflometylsulfinyliminometyl]phenyl]sulfanyl-pyridin-3-carboxylat (1,5 g, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 411,1 (M+H).

Thêm metyl 2-[4-clo-2-[(Z)-triflometylsulfinyliminometyl]phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat thô (1,5 g, 4,39 mmol) trong THF (70 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,277 g, 7,32 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (5 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (3 x 50 mL) và phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[5-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl] metyl]-1,1,1-triflo-metansulfinamit (1,1 g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 385,0 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (1,57 g, 3,72 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-1,1,1-triflo-metansulfinamit (1,1 g, 2,86 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng natri thiosulphat, làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[5-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-1,1,1-triflo-metansulfinamit thô (0,750 g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 382,7 (M+H).

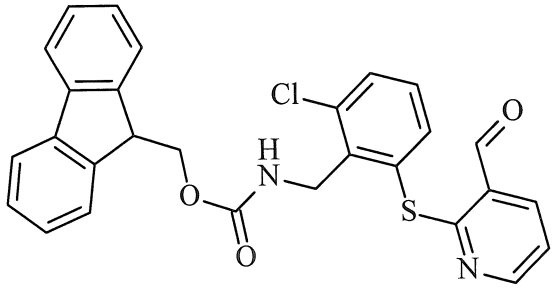
Thêm HCl 4M trong dioxan (1,0 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-1,1,1-triflo-metansulfinamit (0,750 g, 1,96 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được muối hydroclorua của 2-[2-(aminometyl)-4-clo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (0,650 g, hiệu suất 66%) dưới dạng khối dạng dính. LC-MS: 279,1(M+H).

Thêm Fmoc-OSu (0,788 g, 2,34 mmol) trong CH_3CN (10 mL) vào huyền phù của 2-[2-(aminometyl)-4-clo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (0,650 g, 2,34 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc 30% trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]-metyl]carbamat (0,390 g, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 501,0 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,24-4,18 (3H, m), 4,30 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,43-7,31 (7H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90-7,84 (3H, m), 8,34 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 25

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-clo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat



Thêm natri etoxit (2,19 g, 32,22 mmol) và axit 2-mercapto-nicotinic (2,04 g, 12,89 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-flo-benzaldehyt (2,0 g, 12,89 mmol) trong etanol (80 mL, được làm sạch bằng argon) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-(3-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 294,1 (M+H).

Thêm K_2CO_3 (2,827 g, 20,46 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của axit 2-(3-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (6,0 g, thô) trong DMF (25 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Thêm MeI (1,27 mL, 20,46 mmol) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 10%) để tạo ra metyl 2-(3-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,6 g, hiệu suất 40% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 307,7(M+H).

Thêm titan (IV) etoxit (2,96 g, 13,00 mmol), tiếp theo là tert-butyl sulphinamit (1,57 g, 13,00 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(3-clo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,6 g, 5,20 mmol) trong THF khô (100 mL) trong

môi trường argon và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60 °C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên nước (100 mL) và lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-clo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,8 g, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 410,6 (M+H). Đối với ^{1}H-NMR, hợp chất này là hỗn hợp của etyl và metyl este. MS theo thử nghiệm: 424,9(M+H).

Thêm từng phần LAH (0,416 g, 10,95 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-clo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,8 g, 4,38 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng etyl axetat và dung dịch natri sulfat bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[2-clo-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 384,9 (M+H).

Thêm từng phần Dess Martin periodinan (2,227 g, 5,40 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-clo-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, 4,15 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat, tiếp theo là nước muối. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 382,9 (M+H).

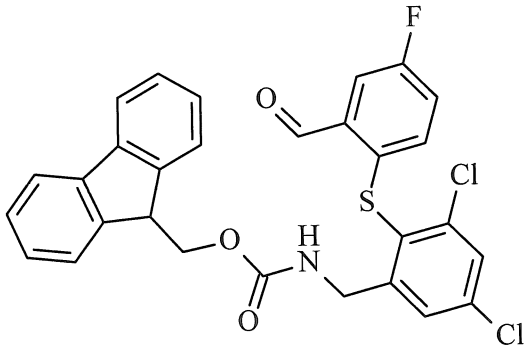
Thêm HCl 4M trong dioxan (30 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, thô) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng LCMS. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (30 mL x 2) và được làm khô kỹ để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-3-clo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (2,0 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 279,1 (M+H).

Thêm Fmoc-OSu (1,08 g, 3,21 mmol) trong axetonitril (15 mL) vào huyền phù đã được khuấy của thô 2-[2-(aminometyl)-3-clo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (2,0 g, thô) trong dung dịch natri bicacbonat 5% và axetonitril (30 mL, 1:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (50 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được rửa thêm bằng etyl axetat (5 mL) và được làm khô để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-clo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (0,515 g, hiệu suất 20% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 500,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,19-4,15 (3H, m), 4,36 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,34 (4H, m), 7,47 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (2H, s, J = 7,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 26

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm tert-butyl este của axit 2,2,2-triclo-axetimidic (3,6mL, 20,328mmol), tiếp theo là thêm từ từ BF_3. OEt_2 (0,615mL, 5,808mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 5-flo-2-mercapto-benzoic (1g, 5,808mmol) trong THF (20mL), ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 2% để tạo ra tert-butyl 5-flo-2-sulfanyl-benzoat (620mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Thêm 2,3,5-triclo-benzaldehyt (660mg, 3,154mmol), Cs_2CO_3 (2,13g, 6,571mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 5-flo-2-sulfanyl-benzoat (600mg, 2,628mmol) trong DMF (10mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 2% để tạo ra tert-butyl 2-(2,4-diclo-6-formyl-phenyl)sulfanyl-5-flo-benzoat (660mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Thêm 2-metyl 2-propan sulfonamit (271mg, 2,243mmol) và $Ti(OEt)_4$ (2,3mL, 11,214mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-(2,4-diclo-6-formyl-phenyl)sulfanyl-5-flo-benzoat (900mg, 2,243mmol) trong THF (20mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân

không để tạo ra tert-butyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4,6-diclo-phenyl]sulfanyl-5-flo-benzoat (1g, thô) dưới dạng chất lỏng màu vàng. MS theo thử nghiệm: 504,1 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (215mg, 9,911mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4,6-diclo-phenyl]sulfanyl-5-flo-benzoat (1g, 1,982mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 4 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3,5-diclo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,2g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 435,7 (M+H).

Thêm HCl 4M/dioxan(10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3,5-diclo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,2g, 2,75mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-4,6-diclo-phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]metanol (1g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 332 (M+H).

Thêm Fmoc OSU (914mg, 2,712mmol) trong CH_3CN(20mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-4,6-diclo-phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]metanol (1g, 2,712mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng 5-etyl axetat trong hexan 30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (800mg, hiệu suất 64%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 554 (M+H).

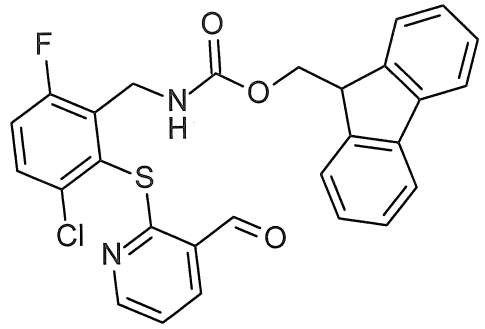
Thêm MnO_2 (2,88g, 33,221mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat

(800mg, 1,661mmol) trong DCM/THF(1:1, 20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanyl-phenyl]metyl] carbamat (700mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 552,3 (M+H).

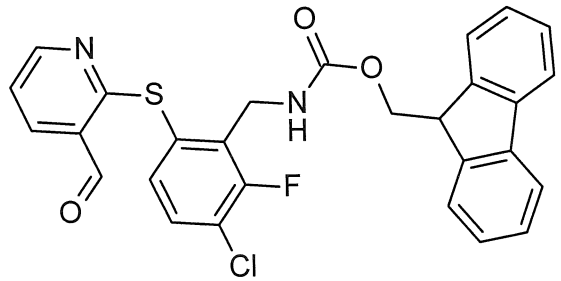
^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,17-4,12 (3H, m), 4,35 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,45-7,28 (6H, m), 7,67-7,60 (4H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 27 và Chất trung gian 28

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-6-flo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl] metyl]-carbamat



và 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl] carbamat



Thêm natri etoxit (2,192g, 32,21 mmol) và axit 2-mercapto-nicotinic (2,26 g, 12,88 mmol) vào dung dịch 3-clo-2,6-diflo-benzaldehyt (2,0 g, 12,88 mmol) trong etanol (80 mL, được làm sạch bằng argon) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được gia

nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp của axit 2-(6-clo-3-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic và axit 2-(4-clo-3-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 312,1 (M+H).

Thêm K_2CO_3 (2,66 g, 19,24 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của hỗn hợp nêu trên (6,0 g, thô) trong DMF (25 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Thêm MeI (1,198 mL, 19,248 mmol) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 10%) để tạo ra hỗn hợp của metyl 2-(4-clo-3-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat và metyl 2-(4-clo-3-flo-2-formyl-phenyl) sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,3 g, hiệu suất 57% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 325,7(M+H).

Thêm titan(IV) etoxit (4,027 g, 17,65 mmol), tiếp theo là tert-butyl sulphinamit (2,139 g,17,65 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của hỗn hợp nêu trên (2,3 g, 7,06 mmol) trong THF khô (100 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được gia nhiệt đến 60°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên nước (100 mL) và lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra hỗn hợp của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-clo-3-flo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat và metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-

4-clo-3-flo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,9 g, hiệu suất 63%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 428,6 (M+H).

Thêm LAH (0,42 g, 11,07 mmol) từng giọt vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của hỗn hợp nêu trên (1,9 g, 4,43 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng etyl axetat và dung dịch natri sulfat bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô để tạo ra hỗn hợp của N-[[3-clo-2-flo-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit và N-[[3-clo-2-flo-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 402,9 (M+H).

Thêm từng phần Dess Martin periodinan (2,128 g, 5,162 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của hỗn hợp nêu trên (1,6 g, 3,97 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch bão hòa của natri bicacbonat (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat, tiếp theo là nước muối. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp của N-[[2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit và N-[[3-clo-2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl] metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,6 g, định lượng) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 400,8 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (30 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của hỗn hợp nêu trên (2,0 g, thô) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng LCMS. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (30 mL x 2) và được làm khô để tạo ra hỗn hợp của 2-[2-(aminometyl)-4-clo-3-flo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt và 2-[2-

(aminometyl)-4-clo-3-flo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (2,0 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 297,1 (M+H).

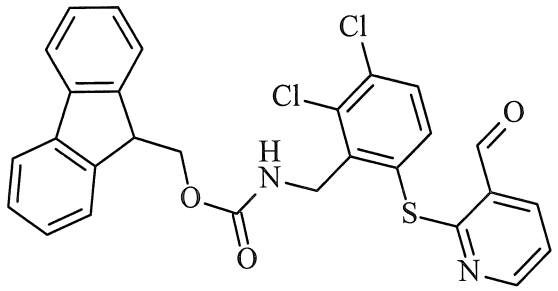
Thêm Fmoc-OSu (1,422 g, 4,21 mmol) trong axetonitril (15 mL) vào huyền phù đã được khuấy của hỗn hợp nêu trên (2,0 g, thô) trong dung dịch natri bicacbonat 5% và axetonitril (30 mL, 1:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (50 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra hỗn hợp của hai chất đồng phân 1,6g. Hỗn hợp của các chất đồng phân được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (0,910 g, 35% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng và 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-phenyl]metyl]carbamat (0,210 g, hiệu suất 8% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 518,9 (M+H). và LC-MS: 519,0 (M+H).

^{1}H-NMR 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl] phenyl]metyl]carbamat: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,17-4,12 (3H, m), 4,35 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,45-7,28 (6H, m), 7,67-7,60 (4H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,19 (1H, s).

^{1}H-NMR 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-flo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl] phenyl]metyl] carbamat: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,18-4,13 (3H, m), 4,27 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,34 (4H, m), 7,66-7,60 (4H, m), 7,9 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 29

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2,3-diclo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-carbamat



Thêm liên tiếp natri etoxit (2,1 g, 32,22 mmol) và axit 2-mercapto-nicotinic (2,7 g, 14,17 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 2,3-diclo-6-flo-benzaldehyt (2 g, 12,88 mmol) trong etanol (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 90°C trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-(3,4-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (6,8 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm liên tiếp kali cacbonat (4,4 g, 32,10 mmol) và metyl iodua (2,3 mL, 38,52 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của axit 2-(3,4-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (4,2 g, thô) trong DMF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra metyl 2-(3,4-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,5 g, hiệu suất 56% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,7 g, 14,61mmol) và titan tetraetoxit (3,33 g, 14,61 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(3,4-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,5 g, 7,30 mmol) trong THF khan (40 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60°C trong khoảng thời gian 1 giờ trong môi

trường argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường, được rót lên trên nước đá và lọc qua tấm xelit ngắn. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2), rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (gradien của etyl axetat trong hexan 10-20%) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,4-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,9 g, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. LC-MS: 444,6 (M+H).

Thêm từng phần LAH (0,375 g, 9,879 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,4-diclo-phenyl] sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,2 g, 4,93 mmol) trong THF (30 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (~5 mL), lọc qua đệm xelit và đệm được rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[2,3-diclo-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 418,6 (M+H).

Thêm từng phần Dess-Martin periodinan (2,7 g, 6,51 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2,3-diclo-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,1 g, 5,01 mmol) trong DCM (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được pha loãng bằng dietyl ete (25 mL) và được rót vào dung dịch bão hòa của natri bicacbonat (30 mL) chứa natri thiosulphat (4 g) và khuấy cho đến khi quan sát thấy hai lớp riêng biệt. Lớp chất hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL x 2), tiếp theo là nước muối (25 mL x 2). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2,3-diclo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 416,7 (M+H).

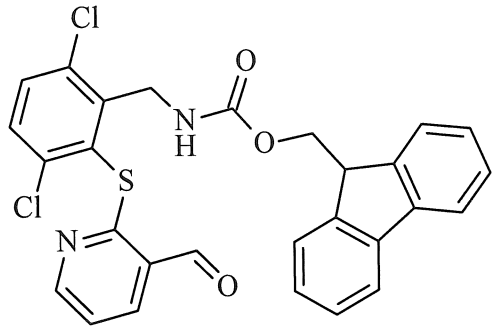
Thêm từ từ HCl 4M trong dioxan (2,0 mL) vào dung dịch của N-[[2,3-diclo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, 4,79 mmol) trong dioxan (10 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-3,4-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (1,6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 313,1 (M+H).

Thêm Fmoc-OSU (1,8 g, 5,62 mmol) trong axetonitril (2 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-3,4-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (1,6 g, thô) trong natri bicacbonat 5% (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2,3-diclo-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (1,0 g, hiệu suất 40% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 534,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,33-4,13 (3H, m), 4,39 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42-7,35 (3H, m), 7,55-7,53 (2H, m), 7,69-7,66 (3H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,6, 1,4 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 4,8, 1,7 Hz), 10,17 (1H, s).

Chất trung gian 30

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat



Thêm liên tiếp natri etoxit (2,1 g, 32,22 mmol) và axit 2-mercapto-nicotinic (2,7 g, 14,17 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 3,6-diclo-2-flo-benzaldehyt (2 g, 12,88 mmol) trong etanol (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 90°C trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-(3,6-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (6,8 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm liên tiếp kali cacbonat (4,42 g, 31,99 mmol) và metyl iodua (2,3 mL, 38,39 mmol) vào dung dịch của 2-(3,6-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic axit (4,2 g, thô) trong DMF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra metyl 2-(3,6-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,6 g, hiệu suất 60% qua hai bước) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,8 g, 15,19 mmol) và titan tetraetoxit (3,4 g, 15,19 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(3,6-diclo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,6 g, 7,598 mmol) trong THF khan (40 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ trong môi trường khí argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường, được rót lên trên nước đá và lọc qua tấm xelit ngắn. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2),

rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (gradient etyl axetat trong hexan 10-20%) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (2 g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. LC-MS: 444,9 (M+H).

Thêm từng phần LAH (0,37 g, 9,87 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,2 g, 4,93 mmol) trong THF (40 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (~5 mL), lọc qua đệm xelit và đệm được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[3,6-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 418,9 (M+H).

Thêm từng phần Dess-Martin periodinan (2,7 g, 6,50 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3,6-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,1 g, 5,01 mmol) trong DCM (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được pha loãng bằng dietyl ete (25 mL) và được rót lên trên vào dung dịch của dung dịch bão hòa của natri bicacbonat (30 mL) chứa natri thiosulphat (4 g) và khuấy cho đến khi quan sát thấy hai lớp riêng biệt. Lớp chất hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50 mL x 2), tiếp theo là nước muối (25 mL x 2). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3,6-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, hiệu suất 95%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 416,7 (M+H).

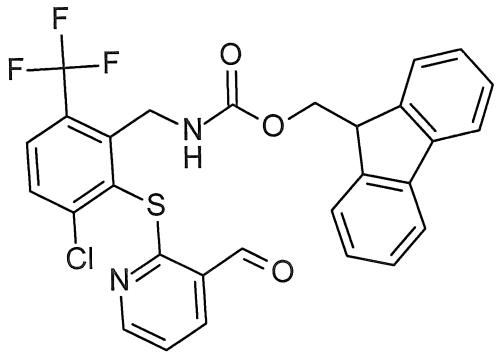
Thêm từng giọt HCl 4 M trong dioxan (2,0 mL) vào dung dịch của N-[[3,6-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, thô) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-3,6-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (1,8 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 313,0 (M+H).

Thêm Fmoc-OSU (2,1 g, 6,322 mmol) trong axetonitril (25 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-3,6-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (1,8 g, thô) trong natri bicacbonat 5% (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl] carbamat (0,98 g, hiệu suất 38% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 534,8 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,21-4,14 (3H, m), 4,45 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,32 Hz), 7,42-7,35 (3H, m), 7,55 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,68-7,62 (4H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,52 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 7,52, 1,48 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 4,8, 1,76 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 31

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(triflometyl) phenyl]-metyl]carbamat



Thêm axit 2-thionicotinic (2,15 g, 13,90 mmol) trong DMF (10 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của NaH (1,13 g, 27,80 mmol) trong DMF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút. Thêm dung dịch của 3-clo-2-flo-6-metyl-benzaldehyt (2,1 g, 9,26 mmol) trong DMF (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 9 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và K_2CO_3 (3,84 g, 27,80 mmol), tiếp theo là thêm metyl iodua (3,10 mL, 27,80 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (60 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (2 x 30 mL), tiếp theo là nước muối (2 x 30 mL) và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra metyl 2-[6-clo-2-formyl-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,3 g, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 375,7(M+H).

Thêm titan (IV) etoxit (8,49 g, 37,25 mmol), tiếp theo là tert-butyl sulphinamit (4,50 g, 37,25 mmol) vào dung dịch đã được khử khí của metyl 2-[6-clo-2-formyl-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,4 g, 3,72 mmol) trong THF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (70 mL). Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-

carboxylat (1,25 g, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Nó là hỗn hợp của etyl và metyl este. MS theo thử nghiệm: 478,7 (M+H).

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-3-(triflometyl)phenyl] sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,25 g, 2,61 mmol) trong THF (15 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,297 g, 7,83 mmol) trong THF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 0,5 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa (2 mL) và EtOAc (80 mL). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-6-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,1 g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 452,8 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (2,06 g, 4,85 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-6-(triflometyl)phenyl] metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,1 g, 2,42 mmol) trong DCM (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng natri thiosulphat, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,0 g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 450,8 (M+H).

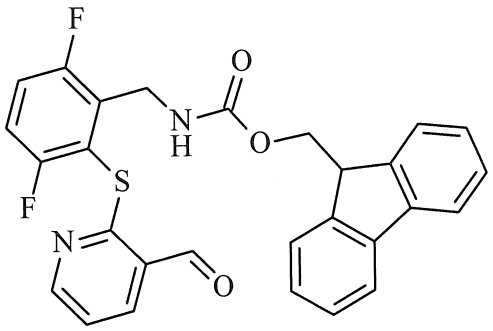
Thêm HCl 4 M trong dioxan (15 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,2g, 2,66 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. TLC thể hiện tiêu thụ nguyên liệu ban đầu. Các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (0,91 g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (12 mL) và Fmoc-OSu (0,708 g, 2,09 mmol) trong CH_3CN (15 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (0,91 g, 2,62 mmol) trong axetonitril (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sau đó nó được pha loãng bằng etyl axetat (80 mL) và nước (30 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(triflometyl)phenyl]metyl]carbamat (0,590 g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 569,0 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,21-4,16 (3H, m), 4,43 (2H, br s), 7,33-7,29 (2H, m), 7,43-7,36 (3H, m), 7,56 (1H, br s), 7,66 (2H, m), 7,94-7,84 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,43 (1H, d, J = 3,8 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 32

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diflo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-carbamat



Thêm liên tiếp natri etoxit (4,385 g, 64,437 mmol) và 2,3,6-Triflo-benzaldehyt (4,95 g, 30,93 mmol) vào dung dịch axit 2-thionicotinic (4,0 g, 25,77 mmol) trong etanol (80 mL, được làm sạch bằng argon) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-(3,6-diflo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (12 g, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất

này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 296,1(M+H).

Thêm K_2CO_3 (5,617 g, 40,64 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của axit 2-(3,6-diflo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylic (12,0 g, thô) trong DMF (25 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Thêm MeI (2,53 mL, 40,64 mmol) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 10%) để tạo ra metyl 2-(3,6-diflo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,3 g, hiệu suất 29% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 311,1(M+ 2H), MS theo thử nghiệm: 310,1(M+H).

Thêm titan (IV) etoxit (4,24 g, 18,59 mmol), tiếp theo là tert-butyl sulphinamit (2,25 g, 18,59 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(3,6-diflo-2-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,3 g, 7,43 mmol) trong THF khô (100 mL) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được gia nhiệt đến 60°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên nước (100 mL) và lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diflo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,6 g, hiệu suất 52%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 412,6 (M+H).

Thêm từng giọt LAH (0,368 g, 9,70 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3,6-diflo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,6 g, 3,88 mmol) trong THF (30 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo

dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng etyl axetat và dung dịch natri sulfat bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[3,6-diflo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 387,0 (M+H).

Thêm từng phần Dess-Martin periodinan (2,239 g, 5,43 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3,6-diflo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4 g, 3,62 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch bão hòa của natri bicacbonat (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat, tiếp theo là nước muối. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3,6-diflo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4 g, định lượng) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 384,9 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (30 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3,6-diflo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4 g, 4,14 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng LC-MS. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (30 mL x 2) và được làm khô kỹ để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-3,6-diflo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (1,6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 281,0 (M+H).

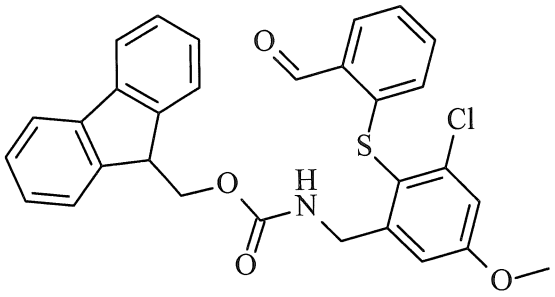
Thêm Fmoc-OSu (1,08 g, 3,21 mmol) trong axetonitril (15 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-3,6-diflo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carbaldehyt (1,6 g, thô) trong dung dịch natri bicacbonat 5% và axetonitril (30 mL, 1:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất

giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (50 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được rửa thêm bằng n- pentan (5 mL) và được làm khô để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,6-diflo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (0,85 g, hiệu suất 47% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 502,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,20-4,11 (3H, m), 4,32 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,30 (2H, m), 7,47-7,35 (5H, m), 7,66-7,64 (3H, m), 7,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 33

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm Et_3N (2,72 ml, 19,355 mmol), triflic anhydrua (3,27 ml, 19,355 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 3-clo-2-hydroxy-5-metoxy-benzaldehyt (2,4 g, 12,903 mmol) trong DCM (25mL) ở -5°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 30 phút. Khối phản ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-8% để tạo ra (2-clo-6-formyl-4-metoxy-phenyl)triflometansulfonat (2,4 g, hiệu suất 58%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Thêm DIPEA (3,159 ml, 18,333 mmol), Xanthphos (165,205 mg, 0,458 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (209,848 mg, 0,229 mmol), metyl 2-sulfanylbenzoat (770 mg, 4,583 mmol) vào dung dịch đã được khử khí và đã khuấy của (2-clo-6-formyl-4-metoxy-phenyl) triflometansulfonat (2,915 g, 9,167 mmol) trong dioxan (25mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetở 0-3% và hexan để tạo ra metyl 2-(2-clo-6-formyl-4-metoxy-phenyl)sulfanylbenzoat (1,2g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit(433mg, 3,571 mmol), $Ti(OEt)_4$(3,74 mL, 17,857 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(2-clo-6-formyl-4-metoxy-phenyl)sulfanylbenzoat (1,2 g,3,571 mmol) trong THF (25mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-metoxy-phenyl] sulfanylbenzoat (1,8g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 453,8 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (0,865 g, 39,735 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-metoxy-phenyl]sulfanylbenzoat (1,8 g, 3,974 mmol) trong THF (25mL) ở 0°C và khối phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 4 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và khối phản ứng này được dừng bằng NH_4Cl và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 413,9 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (12mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit

(1,4g, 3,39 mmol) trong MeOH (25mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm thành [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-metoxy-phenyl]sulfanylphenyl] metanol (1,4g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 310,0 (M+H).

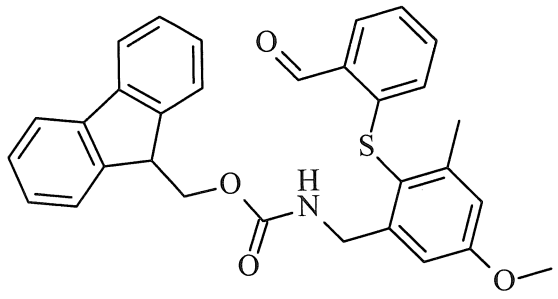
Thêm Fmoc OSU (1,528 g, 4,531 mmol) trong CH_3CN (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-metoxy-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,4 g, 4,531mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm thành 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metoxy-phenyl] metyl]carbamat (1,4g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 531,8 (M+H).

Thêm MnO_2 (4,584 g, 52,731mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl] carbamat (1,4 g, 2,637 mmol) trong DCM/THF(1:1, 50mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-13% thành 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-phenyl]metyl]carbamat (600mg, hiệu suất 32%, 5 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,84 (3H; s); 4,20-4,29 (5H; m); 6,51 (1H; d; J = 8,0 Hz); 6,97 (1H; br s); 7,26 (1H; br s); 7,33-7,36 (3H; m); 7,399-7,44 (2H; m); 7,69 (2H; d; J = 7,40 Hz); 7,80 (1H; m); 7,89 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,99 (1H; d; J =7,4 Hz); 10,18 (1H; s)

Chất trung gian 34

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-3-metyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm DIPEA (3,53mL, 20,212mmol), Xanthphos (292mg, 0,505mmol), $Pd_2(dba)_3$ (231mg, 0,253mmol), metyl 2-sulfanylbenzoat (850mg, 5,053mmol) vào dung dịch đã được khử khí và đã khuấy của 2-formyl-4-metoxy-6-metylphenyl triflometansulfonat (3,01g, 10,106mmol) trong dioxan (10mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat 0-5% và hexan để tạo ra metyl 2-(2-formyl-4-metoxy-6-metyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,3g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (498mg, 4,109mmol), $Ti(OEt)_4$(4,33mL, 20,545mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(2-formyl-4-metoxy-6-metyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,3g, 4,109mmol) trong THF (10mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-metoxy-6-metyl-phenyl]sulfanyl-benzoat (1,5g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 434 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (751mg, 34,595mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-metoxy-6-metyl-phenyl]sulfanylbenzoat (1,5g, 3,459mmol) trong THF (15mL) ở 0°C và khối phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 4

giờ. Dung môi này được làm bay hơi và khối phản ứng này được dừng bằng NH_4Cl và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metoxy-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,3g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 394 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metoxy-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,3g, 3,303mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-4-metoxy-6-metyl-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,1g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 290 (M+H).

Thêm Fmoc OSU(1,1g, 3,375mmol) trong CH_3CN(20mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-4-metoxy-6-metyl-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,1g, 3,375mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-5-metoxy-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat (1,2g, hiệu suất 57%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 511,9 (M+H).

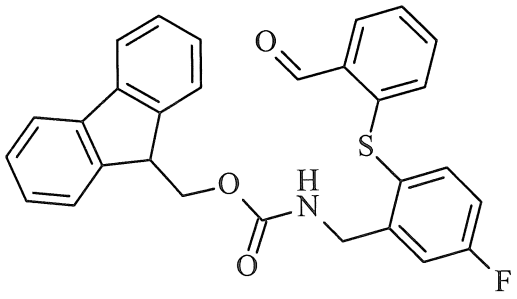
Thêm MnO_2(4,07g, 46,907mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metoxy-3-metyl-phenyl]metyl] carbamat (1,2g, 2,345mmol) trong DCM/THF(1:1, 20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% thành 9H-fluoren-9-

ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metoxy-3-metyl-phenyl]metyl] carbamat (800mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,13 (3H; s); 3,79 (3H; s); 4,20-4,29 (5H; m); 6,42 (1H; d; J = 8,0 Hz); 6,87 (1H; br s); 6,99 (1H; br s); 6,29-6,33 (3H; m); 6,42 (3H; t; J = 5,4 Hz); 7,69 (2H; d; J = 7,40 Hz); 7,77-7,82 (1H; m); 7,89 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,96 (1H; d; J =7,4 Hz); 10,21 (1H; s)

Chất trung gian 35

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm kali cacbonat (7,78 g, 56,33 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 2,5-Diflo-benzaldehyt (5,21 g, 30,98 mmol) và este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (4,0 g, 28,17 mmol) trong DMF (20 mL, được làm sạch bằng argon trong 10 phút) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 5%) để tạo ra metyl 2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (2,4 g, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 291,1(M+H).

Thêm titan (IV) etoxit (4,56 g, 20 mmol), tiếp theo là tert-butyl sulphinamit (2,42 g, 20 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanyl-benzoat (2,9 g, 10 mmol) trong THF khô (50 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên nước (100 mL), khối gelatin màu

trắng được lọc qua xelit. Đệm xelit được rửa kỹ bằng etyl axetat (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-flo-phenyl] sulfanylbenzoat (3,9 g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 394,1(M+H).

Thêm dung dịch của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-flo-phenyl]-sulfanylbenzoat (4,0 g, 10,17 mmol) trong THF (50 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (1,15 g, 30,53 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng etyl axetat và dung dịch bão hòa của natri sulfat. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và được rửa kỹ bằng EtOAc (50 mL). Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[5-flo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,6 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 367,8(M+H).

Thêm từng phần Dess-Martin periodinan (5,2 g, 12,26 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-flo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,0 g, 8,17 mmol) trong DCM (150 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, và được bay hơi dưới áp suất giảm. Hợp chất này được tính chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (EtOAc 50% trong hexan) để tạo ra N-[[5-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 365,9(M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (30 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g,

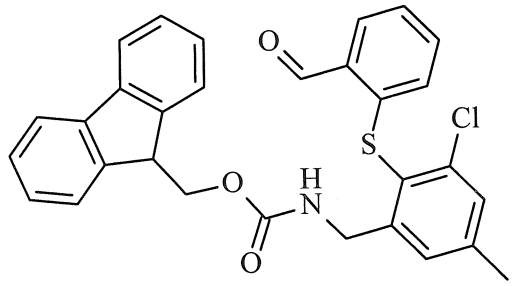
thô) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng LCMS. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (2 x 30 mL) và được làm khô để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-4-flo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,37 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (1,047 g, 3,05 mmol) trong axetonitril (15 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-4-flo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,37 g, thô) trong dung dịch natri bicacbonat 5% và axetonitril (30 mL, 1:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (50 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được rửa thêm bằng n- pentan (5 mL) và được làm khô để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-flo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,6 g, hiệu suất 23% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 484,2 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,23-4,21 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 7,35-7,24 (4H, m), 7,45-7,36 (3H, m), 7,48 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 7,5, 1,3 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 36

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm kali cacbonat (6,4 g, 46,51mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 3-clo-2-flo-5-metyl-benzaldehyt (4 g, 23,25 mmol) và este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (3,91 g, 23,25 mmol) trong DMF (30 mL) trong môi trường argon và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (15 mL x 3), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10% dưới dạng chất rửa giải để tạo ra metyl 2-(2-clo-6-formyl-4-metyl-phenyl)sulfanylbenzoat (4,5 g, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 321,0 (M+H).

Thêm tert butylsulphinamit (1,7 g, 14,062 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (3,2 g, 14,062 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(2-clo-6-formyl-4-metyl-phenyl)sulfanylbenzoat (3 g, 9,375 mmol) trong THF khan (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL), lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-metyl-phenyl]-sulfanylbenzoat (3g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 424,0(M+H).

Thêm metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-metyl-phenyl] sulfanylbenzoat (3 g, 7,092 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,807 g, 21,27 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng natri sulphat bão hòa (5 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (3 x 50 mL) và phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,5 g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 397,8 (M+H).

Thêm Dess-Martin periodinan (2,34 g, 5,54 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, 5,04 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng natri thiosulphat, làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng combiflash (EtOAc trong hexan 30%) để tạo ra N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,5 g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 396,1 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (2 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,5 g, 3,79 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-metyl-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,2 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 292,1 (M+H).

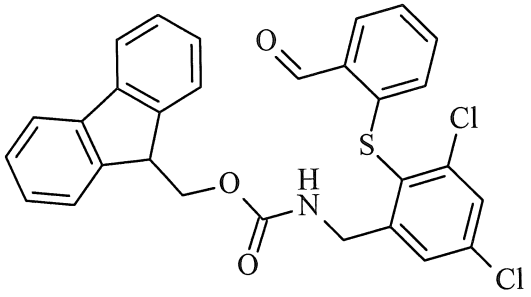
Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (0,973g, 2,88 mmol) trong CH_3CN (20 mL) vào huyền phù của 2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-metyl-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,2 g, 4,12

mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (17% EtOAc trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-metyl-phenyl]metyl]carbamat (1,0 g, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 513,9 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,37 (3H, s), 4,22-4,18 (1H, m), 4,32-4,28 (4H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, s)., 7,38-7,31 (3H, m), 7,46-7,40 (3H, m), 7,54 (1H, s)., 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,85 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 7,52, 1,16 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 37

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm từ từ este metyl của axit 2-mercapto-benzoic (4,0 g, 20,72 mmol) và kali cacbonat (8,59 g, 62,17 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 3,5-diclo-2-flo-benzaldehyt (2,78 g, 16,57 mmol) trong DMF (20 mL, được làm sạch bằng argon trong 10 phút) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (5% etyl axetat

trong hexan) để tạo ra metyl 2-(2,4-diclo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,6 g, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 339,8 (M+H).

Thêm titan (IV) etoxit (2,14 g, 9,38 mmol), tiếp theo là tert-butyl sulphinamit (1,137 g, 9,38 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(2,4-diclo-6-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,6 g, 4,69 mmol) trong THF khô (50 mL) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được gia nhiệt đến 60°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót lên trên nước (100 mL) và lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4,6-diclo-phenyl]sulfanylbenzoat (2,0 g, hiệu suất 95%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 443,9(M+H).

Thêm từng giọt LAH (0,512 g, 13,50 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4,6-diclo-phenyl]sulfanylbenzoat (2,0 g, 4,5 mmol) trong THF (50 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng etyl axetat và dung dịch natri sulfat bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[3,5-diclo-2-[2-(hydroxymetyl) phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,8 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 417,7 (M+H).

Thêm từng phần Dess-Martin periodinan (2,24 g, 6,45 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3,5-diclo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,8 g, 4,30 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch bão hòa của natri bicacbonat (50 mL).

Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat, tiếp theo là nước muối. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3,5-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, thô) dưới dạng dầu nhớt, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 416,0 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (30 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[3,5-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, thô) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng LCMS. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (30 mL x 2) và được làm khô kỹ để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-4,6-diclo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,2 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 312,1(M+H)

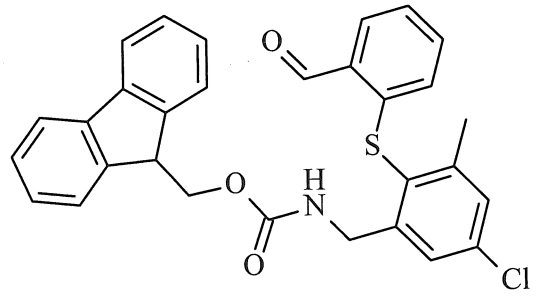
Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (1,047 g, 3,10 mmol) trong axetonitril (15 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-4,6-diclo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (1,2 g, thô) trong dung dịch natri bicacbonat 5% và axetonitril (30 mL, 1:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (50 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được rửa thêm bằng n-pentan (5 mL) và được làm khô để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,75 g, hiệu suất 33% trong hơn ba bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 533,7 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,22-4,19 (2H, m), 4,31-4,29 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,31 (3H, m), 7,47-7,38 (4H, m), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,85 (1H, d,

J = 2,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,94 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 38

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm từng giọt LiAlH4 (21,0 ml, 21,0 mmol) trong điều kiện lạnh như đá vào dung dịch đã được khuấy của axit 5-clo-2-flo-3-metylbenzoic (2,0 g, 10,605 mmol) trong THF (20mL) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó nó được dừng bằng dung dịch Na_2SO_4 bão hòa và được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra (5-clo-2-flo-3-metyl-phenyl)metanol (1,8 g, thô) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Thêm MnO_2(8,993 g, 103,448 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của (5-clo-2-flo-3-metyl-phenyl)metanol (1,8 g, 10,345 mmol) trong DCM/THF(1:1,40 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 2% để tạo ra 5-clo-2-flo-3-metyl-benzaldehyt (1,2 g, hiệu suất 64,86%, 2 bước) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Thêm Cs_2CO_3 (4,727 g, 14,535 mmol) và metyl 2-sulfanylbenzoat (0,978 g, 5,814 mmol) vào dung dịch của 5-clo-2-flo-3-metyl-benzaldehyt (1,0 g, 5,814 mmol) trong DMF (15,0 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra hợp chất, hợp chất này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat

trong hexan 0-2% thành metyl 2-(4-clo-2-formyl-6-metyl-phenyl) sulfanylbenzoat (1,5 g, hiệu suất 80,43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm: 321,2 (M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (568 mg, 4,688 mmol), $Ti(OEt)_4$ (4,914 ml, 23,438 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(4-clo-2-formyl-6-metyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,5 g,4,688 mmol) trong THF (25 mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-clo-6-metyl-phenyl] sulfanylbenzoat (2,0 g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 438,2 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (0,997 g, 45,767 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-clo-6-metyl-phenyl]sulfanylbenzoat (2,0 g, 4,577 mmol) trong THF (25mL) ở 0°C và khối phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 4 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và khối phản ứng này được dừng bằng NH_4Cl và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,8g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 398,1 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (20mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,8g, 4,534 mmol) trong MeOH (40mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-4-clo-6-metyl-phenyl]sulfanylphenyl] metanol (1,6 g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 293,8 (M+H).

Thêm Fmoc OSU(1,841 g, 5,461 mmol) trong CH_3CN(20mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-4-clo-6-metyl-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,6 g,

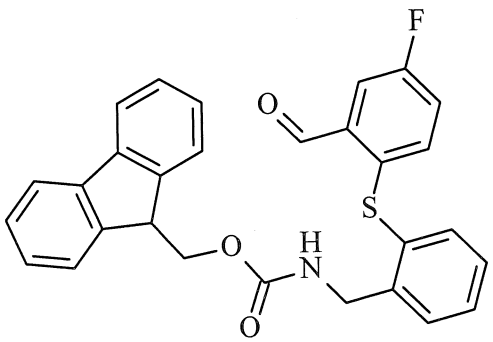
5,461 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% thành 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl) phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat (1,4g, hiệu suất 72%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 516,2 (M+H).

Thêm MnO_2(5,401 g, 62,136 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl] carbamat (1,6 g, 3,107 mmol) trong DCM/THF(1:1, 50mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% thành 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl] carbamat (1,1 g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 514,4 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,32 (3H; s); 4,19-4,29 (5H; m); 6,47 (1H; d; J = 7,8 Hz); 6,29-6,37 (4H; m); 7,37-7,44 (3H; m); 7,51 (1H; br s); 7,69 (2H; d; J = 7,36 Hz); 7,87 (1H; m); 7,96 (2H; d; J =7,4 Hz); 7,99 (1H; d; J = 7,6 Hz); 10,20 (1H; s)

Chất trung gian 39

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylphenyl] metyl]carbamat



Thêm kali cacbonat (7,78 g, 56,33 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 2,5-Diflo-benzaldehyt (5,21 g, 30,98 mmol) và metyl 2-sulfanylbenzoat (4,0 g, 28,17 mmol) trong DMF (20 mL, được làm sạch bằng argon trong 10 phút) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 5%) để tạo ra metyl 2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (2,4 g, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 291,1(M+H).

Dung dịch của metyl 2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (i. e. 3a) (2,0 g, 6,89 mmol), etylen glycol (1,28 g, 20,69 mmol), p-TSA (0,131 g, 0,69 mmol) trong toluen (100,0 mL) được gia nhiệt đến 140°C trong 6 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylbenzoat (1,70 g, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 335,0(M+NH4)

Thêm metyl 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylbenzoat (1,6 g, 4,79 mmol) trong THF (30 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,454 g, 11,97 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (5 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat (3 x 50 mL) và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (1,4 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 324,1(M+18)

Huyền phù của [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (2,56 g, 9,80 mmol), natri azit (0,486 g, 7,84 mmol) trong cacbon tetraclorua (5,0 mL) và DMF

(15,0 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20 mL) và hợp chất này được chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra 2-[2-[2-(azidometyl)phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]-1,3-dioxolan (0,9 g, hiệu suất 70%) dưới dạng dầu nhớt. MS theo thử nghiệm: 349,1(M+NH4)

Thêm Pd-C (0,3 g) vào dung dịch của 2-[2-[2-(azidometyl)phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]-1,3-dioxolan (0,9 g, 2,71 mmol) trong etanol (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong áp lực bình cầu hydro trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanamin (0,800 g, hiệu suất 96%) dưới dạng dầu nhớt. MS theo thử nghiệm: 305,9(M+H).

Thêm Fmoc-OSu (0,619 g, 1,84 mmol) trong axetonitril (20 mL) vào huyền phù của [2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metanamin (0,800 g, 2,62 mmol) trong natri bicacbonat 5% (3 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (50 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (19% etyl axetat trong hexan), tiếp theo là rửa bằng dietyl ete: pentan (5 mL, 1:1) tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metyl] carbamat (0,750 g, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 528,1(M+H).

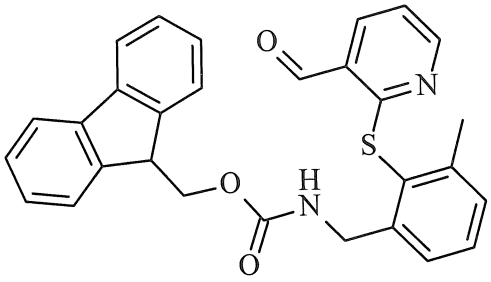
Thêm HCl 5N (15 mL) vào dung dịch của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flo-phenyl]sulfanylphenyl]metyl]carbamat (0,750 g, 1,42 mmol) trong axeton (40 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và được chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 5% (50 mL), tiếp

theo là nước (50 mL). Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 17%), tiếp theo là rửa bằng dietyl ete-pentan (5 mL, 1:1) tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylphenyl]metyl]carbamat (0,550 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 483,8 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,26-4,19 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,48-7,31 (9H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,86-7,79 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,5Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 40

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]-carbamat



Huyền phù của Na_2S. xH_2O (1,35g, 17,374mmmol) và $MgSO_4$ (4g) trong N,N-dimetyl axetamit (40mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian 30 phút trong môi trường nitơ, tiếp theo là thêm 2-flo-3-metyl-benzaldehyt (2g, 14,478mmmol) ở cùng nhiệt độ. Tiếp tục khuấy trong 30 phút nữa ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, anhydrit axetic (1,9mL, 20,269mmmol) Thêm drop wise và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-5% để tạo ra S-(2-formyl-6-metyl-phenyl) etanthioat (830mg, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm 2-metyl 2-propan sulfinamit (499mg, 4,118mmol) và $Ti(OEt)_4$ (4,349mL, 20,592mmol) vào dung dịch đã khuấy của get S-(2-formyl-6-metyl-phenyl) etanthioat (800mg, 4,118mmol) trong THF (20mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-10% để tạo ra S-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl] etanthioat (800mg, hiệu suất 65%) dưới dạng chất lỏng dính không màu. MS theo thử nghiệm: 298,2 (M+H).

Dung dịch của S-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl] etanthioat (800mg, 2,69mmol) trong THF (30 mL) đã được khử khí bằng argon trong khoảng 10 phút và sau đó, thêm từng phần $NaBH_4$ (1017mg, 26,896mmol) trong điều kiện lạnh và được khuấy trong 30 phút. Phản ứng này sau đó, được dừng bằng axeton (10mL) (đã được khử khí bằng argon) và được khuấy trong điều kiện lạnh trong 1giờ. Khối phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được giải phóng trong argon để tạo ra 2-metyl-N-[(3-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit (650mg, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 258,0 (M+H).

Thêm K_2CO_3(1,5g, 10,877mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-metyl-N-[(3-metyl-2-sulfanyl-phenyl)metyl]propan-2-sulfinamit (1,4g, 5,439mmol) và tert-butyl este của axit 2-clo-nicotinic (1,16g, 5,439mmol) trong axetonitril (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-40% để tạo ra tert-butyl 2-[2-[(tert-butylsulfinylamino)metyl]-6-metyl-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (700mg, hiệu suất 30%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 435 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (795mg, 36,654mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 2-[2-[(tert-butylsulfinylamino)metyl]-6-metyl-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (1,4g,

3,665mmol) trong THF (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng chất dạng khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-60% để tạo ra N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (800mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 364,8 (M+H).

Thêm HCl 4M/dioxan(30mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (800mg, 2,195mmol) trong MeOH (15mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (650mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 260,9 (M+H).

Thêm Fmoc OSU(738mg, 2,19mmol) trong CH_3CN(30mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (650mg, 2,19mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-metyl-phenyl]-metyl]carbamat (700mg, hiệu suất 66%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 482,9 (M+H).

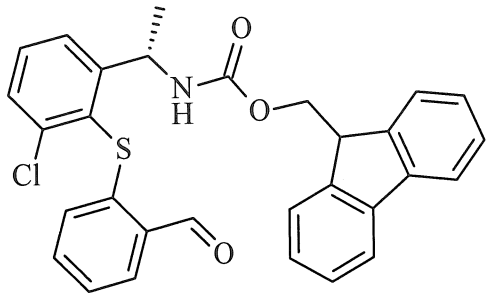
Thêm MnO_2 (2,52g, 29,009mmol l) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat (700mg, 1,45mmol) trong DCM/THF(1:1, 20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc

được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl] carbamat (490mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. NMR tuân theo.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,32 (3H; s); 4,18-4,29 (5H; m); 7,16 (1H; d; J = 7,48 Hz); 7,28-7,37 (5H; m); 7,40-7,44 (3H; m); 7,69 (2H; d; J = 7,20 Hz); 7,87 (1H; m); 7,96 (2H; d; J =7,48 Hz); 8,31 (1H; d; J = 7,32 Hz); 8,40 (1H; br d; J = 4,04 Hz); 10,23 (1H; s)

Chất trung gian 41

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1S)-1-[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]etyl]-carbamat



Dung dịch của 1-(3-clo-2-flophenyl)etan-1-on (4g, 23,176mmol), (2-sulfanylphenyl)metanol (3,25g, 23,176mmol), dung dịch nước NaOH 63% (1,2mL) và HMPA (40mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit (cỡ rây 100-200) bằng cách sử dụng EtOAc trong hexan 0-20% để tạo ra 1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etanon (4g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất lỏng dính không màu.

Thêm (S) 2-metyl 2-propan sulfinamit (1,65g, 13,662mmol) và $Ti(OEt)_4$ (14,4mL, 68,308mmol) vào dung dịch đã khuấy của 1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etanon (4g, 13,662mmol) trong THF (40mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp

suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-30% để tạo ra N-[1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,2g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm: 395,9 (M+H).

Thêm L-selectrit (7,5 mL, 7,5mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyliden]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (600mg, 1,515mmol) trong THF (20 mL) ở 25°C và được khuấy ở nhiệt độ cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra N-[(1S)-1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (600mg, thô) dưới dạng chất rắn dính màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 398,0 (M+H).

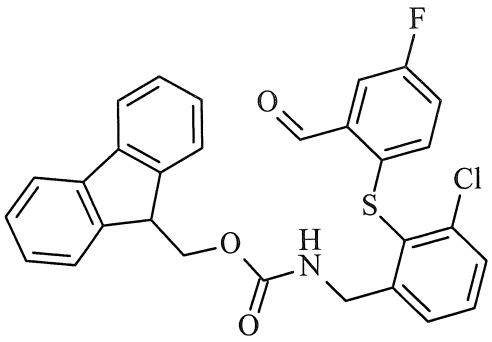
Thêm HCl 4M/dioxan(10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(1S)-1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (500mg, 1,256mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-[(1S)-1-aminoetyl]-6-clo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (400mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 294,0 (M+H).

Thêm Fmoc OSU (489mg, 1,453mmol) trong CH_3CN(10mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-[(1S)-1-aminoetyl]-6-clo-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (480mg, 1,453mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1S)-1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl) phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]carbamat (420mg, hiệu suất 54%, 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 516,2 (M+H).

Thêm MnO_2 (1,414g, 16,277mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1S)-1-[3-clo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]etyl]carbamat (420 mg, 0,814mmol) trong DCM/THF(1:1, 20 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(1S)-1-[3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]etyl]carbamat (350mg, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,26 (3H; d; J = 6,76 Hz); 4,18-4,23 (3H; m); 5,23 (1H; m); 6,59 (1H; d; J = 8,04 Hz); 7,31-7,43 (5H; m); 7,58 (2H; m); 7,68 (2H; m); 7,90 (2H; d; J = 7,4 Hz); 7,96 (1H; d; J =7,4 Hz); 8,03 (1H; d; J = 7,36 Hz); 10,21 (1H; s)

Chất trung gian 42

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm tert-butyl 2,2,2-tricloetancarboximidat (9,112 mL, 50,872 mmol), tiếp theo là thêm từ từ BF_3. OEt_2 (1,54 mL, 14,535 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 4-flo-3-formyl-benzoic (2,5 g, 14,535 mmol) trong THF (20 mL), ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu thô, nguyên liệu này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 1% để tạo ra tert-butyl 5-flo-2-sulfanyl-benzoat (1,7g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm K_2CO_3 (2,4g, 17,522mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 5-flo-2-sulfanylbenzoat (2g, 8,761mmol) và 3-clo-2-flo-benzaldehyt (1,38g, 8,761mmol) trong DMF (12mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-2% để tạo ra tert-butyl 2-(2-clo-6-formyl-phenyl)sulfanyl-5-flo-benzoat (1,8g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metyl 2-propan sulfinamit (595mg, 4,907mmol) và $Ti(OEt)_4$ (5,18mL, 24,534mmol) vào dung dịch đã khuấy của tert-butyl 2-(2-clo-6-formyl-phenyl)sulfanyl-5-flo-benzoat (1,8g, 4,907mmol) trong THF (20mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra tert-butyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-phenyl]sulfanyl-5-flo-benzoat (2 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm: 470,2 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (923mg, 42,55mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-phenyl]sulfanyl-5-flo-benzoat (2g, 4,255mmol) trong THF (30mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[3-clo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS theo thử nghiệm: 401,7 (M+H).

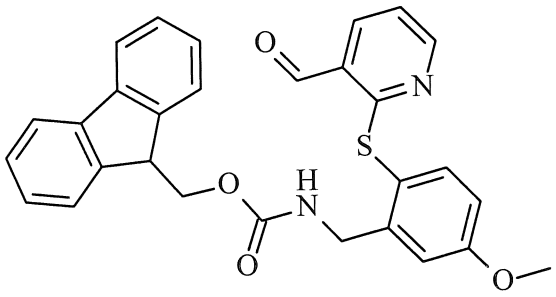
Thêm HCl 4M/dioxan(12mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3-clo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7g, 4,2229mmol) trong MeOH (24mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]metanol (1,4g, thô) dưới dạng chất lỏng dính. MS theo thử nghiệm: 298,1(M+H).

Thêm Fmoc OSU (1,41g, 4,188mmol) trong CH_3CN(20mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]metanol (1,4g, 4,188mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (2g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 520,1 (M+H).

Thêm MnO_2 (3,3g, 38,459mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (1g, 1,923mmol) trong DCM/THF(1:1, 20 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (420mg, hiệu suất 42%, 5 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,12-4,33 (5H; m); 6,55-6,59 (1H; m); 7,30-7,41 (5H; m); 7,56 (1H; t; J = 7,72 Hz); 7,61-7,66 (3H; m); 7,84-7,90 (4H; m); 10,19 (1H; s)

Chất trung gian 43

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-metoxy-phenyl]metyl]-carbamat



Huyền phù của Na_2S. xH_2O(1,2g, 15,57mmmol) và $MgSO_4$(4g) trong N,N-dimetyl axetamit (40mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong khoảng thời gian 90 phút trong môi trường nitơ, tiếp theo là thêm 2-flo-5-metoxy-benzaldehyt (2g, 12,975mmmol) ở cùng nhiệt độ. Tiếp tục khuấy trong 5 giờ nữa ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, thêm từng giọt anhydrit axetic (12,2mL, 129,752mmmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra S-(2-formyl-4-metoxy-phenyl) etanthioat (2g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 211,0 (M+H).

Thêm 2-metyl 2-propan sulfinamit (1,616 g, 13,333 mmol) và $Ti(OEt)_4$ (2,795 ml, 13,333 mmol) vào dung dịch đã khuấy của S-(2-formyl-4-metoxy-phenyl) (2,8 g,13,333 mmol) trong THF (20mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-10% để tạo ra S-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-metoxy-phenyl] etanthioat (980mg, hiệu suất 17%, 2 bước) dưới dạng chất lỏng dính không màu. MS theo thử nghiệm: 313,8 (M+H).

Dung dịch của S-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-metoxy-phenyl] etanthioat (980mg, 3,131 mmol) trong THF (15mL) đã được khử khí bằng argon trong khoảng 10 phút và sau đó, thêm từng phần $NaBH_4$ (1,184g, 31,31 mmol) trong điều kiện lạnh và được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Phản ứng này sau đó, được dừng bằng axeton (10mL) (đã được khử khí bằng argon) và được khuấy trong điều kiện lạnh trong 1 giờ. Khối phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được giải phóng trong argon để tạo ra N-[(5-metoxy-2-sulfanyl-phenyl)metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (855mg, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm K_2CO_3(1,08 g, 7,821 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(5-metoxy-2-sulfanyl-phenyl)metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (854 mg, 3,128 mmol) và tert-butyl este của axit 2-clo-nicotinic (668,497 mg, 3,128 mmol) trong axetonitril (15mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Khối phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-60% để tạo ra tert-butyl 2-[2-[(tert-butylsulfinylamino)metyl]-4-metoxy-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (420mg, hiệu suất 30%, 2 bước) dưới dạng chất rắn dính màu trắng. MS theo thử nghiệm: 450,8 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (227,48 mg, 10,44 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 2-[2-[(tert-butylsulfinylamino)metyl]-4-metoxy-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (470 mg, 1,044 mmol) trong THF (12mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng chất dạng khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-metoxy-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (370mg, thô) dưới dạng chất rắn dính màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 380,9 (M+H).

Thêm HCl 4M/dioxan(5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-metoxy-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (370,0 mg, 0,974 mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-4-metoxy-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (300mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 276,9 (M+H).

Thêm Fmoc OSU (366,522 mg, 1,087 mmol) trong CH_3CN(5mL) vào huyền phù đã khuấy của [2-[2-(aminometyl)-4-metoxy-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (300 mg, 1,087 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (5mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết

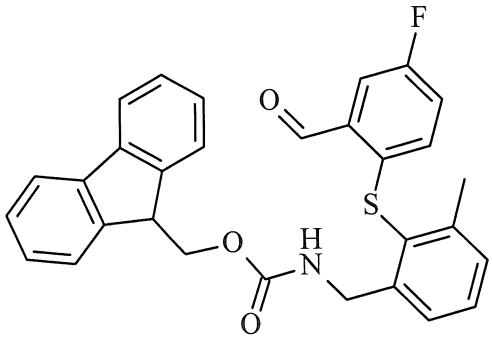
bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-metoxy-phenyl]metyl]carbamat (350mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 498,8 (M+H).

Thêm MnO_2 (610,954 mg, 7,028 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-metoxy-phenyl] metyl]carbamat (350mg, 0,703mmol) trong DCM/THF(1:1, 20 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-metoxy-phenyl]metyl] carbamat (250mg, hiệu suất 48%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,79 (3H; s); 4,17-4,21 (3H; m); 4,26-4,28 (2H; m); 6,90-6,92 (1H; m); 6,96 (1H; m); 7,30-7,36 (3H; m); 7,39-7,44 (3H; m); 7,69 (2H; d; J = 7,48 Hz); 7,84 (1H; m); 7,90 (2H; d; J = 7,4 Hz); 8,30 (1H; d; J = 7,4 Hz); 8,4 (1H; d; J = 3,56 Hz); 10,19 (1H; s)

Chất trung gian 44

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm Cs_2CO_3 (3,4g, 10,513mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 5-flo-2-sulfanylbenzoat (1,2g, 5,256mmol) và 2-flo-3-metyl-benzaldehyt (726mg, 5,256mmol) trong DMF (12mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 3 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-2% để tạo ra tert-butyl 5-flo-2-(2-formyl-6-metyl-phenyl)sulfanyl-benzoat (600mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất lỏng dính không màu.

Thêm 2-metyl 2-propan sulfinamit (420mg, 3,464mmol) và $Ti(OEt)_4$ (3,65mL, 17,32mmol) vào dung dịch đã khuấy của tert-butyl 5-flo-2-(2-formyl-6-metyl-phenyl)sulfanyl-benzoat (1,2g, 3,464mmol) trong THF (20mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không thành tert-butyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl]sulfanyl-5-flo-benzoat (1,3 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm: 449,7 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (627mg, 28,914mmol) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-metyl-phenyl]sulfanyl-5-flo-benzoat (1,3g, 2,891mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng EA/Hex 5-50% để tạo ra N-[[2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1g, hiệu suất 75%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 382,0 (M+H).

Thêm HCl 4M/dioxan(5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1g, 2,62mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp

suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]metanol (800mg, thô) dưới dạng chất lỏng dính. MS theo thử nghiệm: 277,9(M+H).

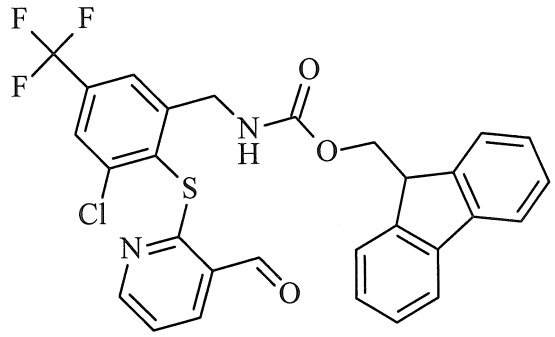
Thêm Fmoc OSU (859mg, 2,549mmol) trong CH_3CN (10mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-metyl-phenyl]sulfanyl-5-flo-phenyl]metanol (800mg, 2,549mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat (800mg, hiệu suất 61%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 500,1 (M+H).

Thêm MnO_2 (2,88g, 33,221mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[4-flo-2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat (800mg, 1,661mmol) trong DCM/THF (1:1, 20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(4-flo-2-formyl-phenyl)sulfanyl-3-metyl-phenyl]metyl] carbamat (510mg, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 498,1 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,2 (3H; s); 4,19-4,21 (1H; m); 4,23-4,30 (4H; m); 6,45 (1H; m); 7,23 (1H; br s; J = 6,88 Hz); 7,32-7,45 (7H; m); 7,67 (1H; d; J = 7,04 Hz); 7,78-7,90 (4H; m); 10,20 (1H; s).

Chất trung gian 45

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-(triflometyl) phenyl]metyl]carbamat



Thêm KOtBu (817mg, 7,283mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl este của axit 2-Mercapto-nicotinic (1,23g, 7,283mmol), trong DMF (15mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 3-clo-2-flo-5-triflometyl-benzaldehyt (1,5g, 6,621mmol) vào khối phản ứng này và khối phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-clo-6-formyl-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,3g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 375,5 (M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (742mg, 6,121mmol) và $Ti(OEt)_4$ (6,4mL, 30,605mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[2-clo-6-formyl-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,3g, 6,121mmol) trong THF (20mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra etyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,8g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 492,6 (M+H).

Thêm LAH (1M trong THF,11,36mL, 11,36mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-6-clo-4-(triflometyl)phenyl] sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,8g, 5,68mmol) trong THF (20mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở

nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-60% để tạo ra N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4g, hiệu suất 47%, 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 452,8 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (20mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4g, 3,091mmol) trong MeOH (40mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl] sulfanyl-3-pyridyl]metanol (1g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS theo thử nghiệm: 348,7 (M+H).

Thêm Fmoc OSU (875mg, 2,596mmol) trong CH_3CN(20 mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (1g, 2,596mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% thành 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-(triflometyl)phenyl]metyl] carbamat (1,1g, hiệu suất 62%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 570,8 (M+H).

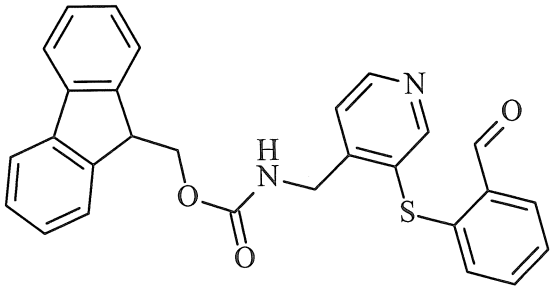
Thêm MnO_2(3,34g, 38,528mmol)) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-(triflometyl)phenyl]metyl]carbamat (1,1g, 1,926mmol) trong DCM/THF(1:1, 40 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột silic oxit

thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-(triflometyl)phenyl]metyl] carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt(650mg, hiệu suất 59%)

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,20-4,21 (1H; m); 4,22-4,28 (2H; m); 4,34-4,35 (2H; m); 7,28-7,32 (2H; m); 7,39-7,43 (3H; m); 7,66-7,68 (3H; m); 7,89 (2H; d; J = 7,4 Hz); 7,96-7,97 (1H; m); 7,99 (1H; br s); 8,39-8,43 (2H; m); 10,19 (1H; s)

Chất trung gian 46

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-pyridyl]metyl]carbamat



Thêm Cs_2CO_3 (9,181 g,28,249 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-clo-pyridin-3-carbaldehyt (2,0 g, 14,124 mmol) và metyl thio salixylat (2,376 g, 14,124 mmol) trong DMF (20mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra metyl 2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]benzoat (3g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metyl 2-propan sulfinamit (1,341 g, 11,062 mmol) và $Ti(OEt)_4$ (11,597 mL, 55,311 mmol) vào dung dịch đã khuấy của metyl 2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]benzoat (3,02 g,11,062 mmol) trong THF (25mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra etyl 2-[[3-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-2-pyridyl]sulfanyl]benzoat (3,5g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm: 390,7 (M+H).

Thêm $LiBH_4$ (1,955 g, 89,744 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[[3-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-2-pyridyl]sulfanyl]benzoat (3,5 g, 8,974 mmol) trong THF (25mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 350,8 (M+H).

Thêm HCl 4M/dioxan(15mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (3,0 g, 8,571 mmol) trong MeOH (30mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[[3-(aminometyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metanol (2,5g, thô) dưới dạng chất lỏng dính. MS theo thử nghiệm: 247,1(M+H).

Thêm Fmoc OSU(3,427 g, 10,163 mmol) trong CH_3CN(20mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[[3-(aminometyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metanol (2,5 g, 10,163 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng 5-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metyl]-carbamat (1,6g, hiệu suất 31%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 468,8 (M+H).

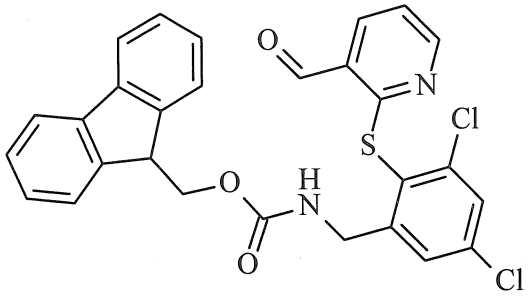
Thêm MnO_2 (7,43 g, 85,47 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metyl]carbamat (2,0 g, 4,274 mmol) trong DCM/THF(1:1, 50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường

bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-70% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-(2-formylphenyl)sulfanyl-4-pyridyl]metyl]carbamat (600mg, hiệu suất 28%, 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,11-4,24 (3H; m); 4,37-4,38 (2H; m); 6,62 (2H; d; J = 7,52 Hz); 7,25 (1H; m); 7,32-7,35 (3H; m); 7,42-7,47 (3H; m); 7,47-7,49 (1H; m); 7,70 (2H; d; J = 7,16 Hz); 7,92 (2H; br d; J = 6,88 Hz); 8,01 (1H; br d; J = 6,92 Hz); 8,5 (1H; br s); 8,66 (1H; d; J = 4,76 Hz); 10,21 (1H; s)

Chất trung gian 47

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]-carbamat



Thêm KOtBu (3,2g, 28,645mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto-nicotinic (2,44g, 15,755mmol), trong DMF (30mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 2,3,5-triclo-benzaldehyt (3g, 14,323mmol) vào khối phản ứng này và khối phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (5,93g, 42,968mmol) tiếp theo là thêm MeI (2,67mL, 42,968mmmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-15% để tạo ra metyl 2-(2,4-diclo-6-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,3g, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm: 341,8 (M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (815mg, 6,721mmol) và $Ti(OEt)_4$ (7,09mL, 33,606mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(2,4-diclo-6-formyl-phenyl)sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,3g, 6,721mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4,6-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,6g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 458,7 (M+H).

Thêm LAH (1M trong THF, 11,31mL, 11,31mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4,6-diclo-phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (2,6g, 5,659mmol) trong THF (25mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-60% để tạo ra N-[[3,5-diclo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,5g, hiệu suất 53%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 418,8 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (12mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[3,5-diclo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,9 g, 11,429 mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-4,6-diclo-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (1,9g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS theo thử nghiệm: 315,1 (M+H).

Thêm Fmoc OSU(2,04 g, 6,051 mmol) trong CH_3CN(25mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-4,6-diclo-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (1,9 g, 6,051 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (25mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

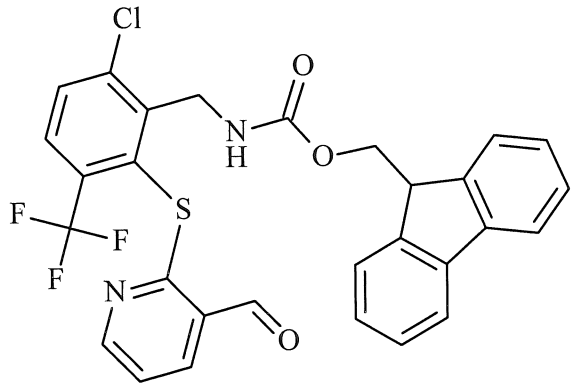
25°C trong 3 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (2,5g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS theo thử nghiệm: 537,0 (M+H).

Thêm MnO_2(4,055 g, 46,642 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (2,5 g, 4,664 mmol) trong DCM/THF(1:1, 70 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3,5-diclo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt(1,7g, hiệu suất 69%, 3 bước).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,21-4,30 (5H; m); 7,25-7,43 (6H;m); 7,67 (2H; d; J = 7,26 Hz); 7,79 (1H; s); 7,90 (2H; br d; J = 7,16 Hz); 8,36 (1; br d; J = 7,36 Hz); 8,40 (1H; br s); 10,18 (1H; s)

Chất trung gian 48

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]-metyl]carbamat



Thêm KOtBu (2,782 g, 24,793 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit etyl 2-mercapto-nicotinic (2,116 g, 13,636 mmol), trong DMF (30mL) và khối phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 2,6-diclo-3-triflometyl-benzaldehyt (3,0 g, 12,397 mmol) vào khối phản ứng này và khối phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (5,14 g, 37,19 mmol) tiếp theo là thêm MeI (2,325 mL, 39,19 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng metyl axetat trong hexan 0-10% để tạo ra metyl 2-[3-clo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (3,3g, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,12g, 9,314mmol) và $Ti(OEt)_4$ (9,837mL, 46,572mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl axetat trong hexan để tạo ra metyl 2-[3-clo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (3,5g, 9,314mmol) trong THF (30mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-clo-6-(triflometyl)phenyl] sulfanylpyridin -3-carboxylat (4,2g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm: 492,5 (M+H).

Thêm LAH(1M trong THF, 17,04mL, 17,04mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-clo-6-(triflometyl)phenyl] sulfanylpyridin-3-carboxylat (4,2g, 8,52mmol) trong THF (40mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-60% để tạo ra N-[[6-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,7g, hiệu suất 52%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thử nghiệm: 452,9 (M+H).

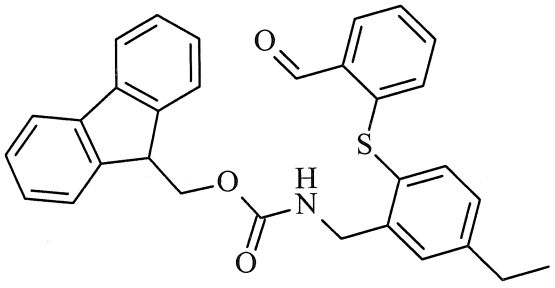
Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[6-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,5 g, 3,319 mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-3-clo-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (1,5g, thô) dưới dạng chất rắn dính màu vàng chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS theo thử nghiệm: 348,7 (M+H).

Thêm MnO_2 (3,05 g, 35,088 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-3-clo-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol (2,0 g, 3,509 mmol) trong DCM/THF (1:1, 60mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu thô, nguyên liệu này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,1g, hiệu suất 58%, 3 bước).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,16-4,22 (3H; m); 4,32-4,45 (2H; m); 7,32 (2H; br t; J = 7,28 Hz); 7,40 (3H; br t; J =7,28 Hz); 7,60 (1H; m); 7,67 (2H; br d; J = 7,24 Hz); 7,73 (2H; br d; J = 7,96 Hz); 7,86 (3H; m); 8,32 (1H; br d; J = 6,56 Hz); 8,46 (1H; m); 10,18 (1H; s).

Chất trung gian 49

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-etyl-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm liên tiếp pinacol este của axit vinyl boronic (1,6 mL, 9,6 mmol) và Cs_2CO_3 (3,9 g, 12 mmol) vào dung dịch của 2-flo-5-iodo-benzaldehyt (2,0 g, 8 mmol) trong dioxan: nước (30 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được khử khí bằng argon và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,184 g, 0,16 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này đã được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế thêm bằng cách chạy sắc ký nhanh (hexan) để tạo ra 2-flo-5-vinyl-benzaldehyt (0,83 g, hiệu suất 69%) dưới dạng dầu không màu.

Thêm K_2CO_3 (1,2 g, 13,8 mmol) và metyl thiosalixylat (0,91mL, 0,66 mmol) vào dung dịch đã được khử khí của 2-flo-5-vinyl-benzaldehyt (0,83 g, 5,5 mmol) trong DMF khô (4 mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra metyl 2-(2-formyl-4-vinyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,4 g, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu màu vàng. MS theo thử nghiệm: 299,2 (M+H).

Thêm PtO_2 (0,05 g) vào dung dịch đã được khử khí của metyl 2-(2-formyl-4-vinyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,4 g, 4,6 mmol) trong etyl axetat (25 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-(4-etyl-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,4 g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 301,0 (M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,4 g, 11,66 mmol), tiếp theo là titan etoxit (2,4 mL, 11,66 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(4-etyl-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,4

g, 4,6 mmol) trong THF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 mL) và lọc qua xelit. Lớp chất hữu cơ được tách ra, làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-etyl-phenyl]sulfanylbenzoat (1,6 g, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu không màu. MS theo thử nghiệm: 404,3 (M+H).

Thêm dung dịch của metyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-etyl-phenyl]sulfanylbenzoat (2,5 g, 6,20 mmol) trong THF (20 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,471g, 12,40 mmol) trong THF khô (10 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 0,5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (5 mL) và etyl axetat. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat (50 mL). Phần dịch lọc này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[5-etyl-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0 g, hiệu suất 93%), chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. MS theo thử nghiệm: 378,1 (M+H).

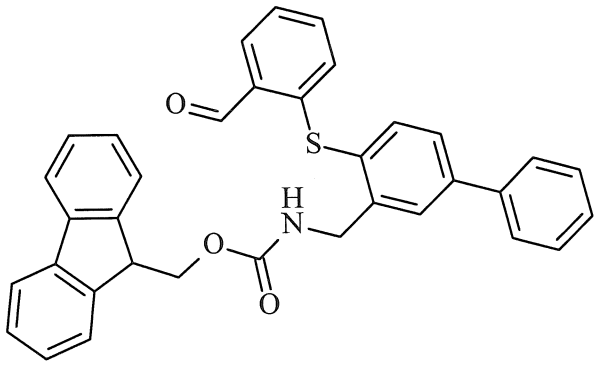
Thêm dung dịch natri bicacbonat 5% (12 mL), tiếp theo là dung dịch của Fmoc-Osu (1,4 g, 4,29 mmol) trong axetonitril (10 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-etyl-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,2 g, 4,23 mmol) trong axetonitril (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL) và etyl axetat (80 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng đó, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này sau đó được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) thành 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-etyl-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,670 g, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 494,0 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,65 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,30-4,23 (5H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36-7,23 (5H, m), 7,48-7,38 (4H, m), 7,70

(2H, d, J = 7,4 Hz), 7,83 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 50

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-phenyl-phenyl]metyl]carbamat



Dung dịch của 4-flo-biphenyl (2 g, 11,61 mmol) và PMDTA (3 mL) trong THF (50 mL) đã được làm lạnh xuống -78°C và thêm từng giọt nBuLi 1,6 M (10,88 mL, 17,42 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong 40 phút ở -60°C. Hỗn hợp phản ứng này đã được làm lạnh xuống -78°C một lần nữa và thêm DMF (2,12 mL, 29,03 mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút trước khi để hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl và toàn bộ hỗn hợp này được chiết bằng dietyl ete (30 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (30 mL) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tính chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (10% etylaxetat trong hexan) để tạo ra 2-flo-5-phenyl-benzaldehyt (1,8 g, hiệu suất 77%) dưới dạng dầu nhớt.

Thêm liên tiếp este phenyl boronic (1,45 g, 12 mmol) và Cs_2CO_3 (4,87g, 15 mmol) vào dung dịch của 2-flo-5-phenyl-benzaldehyt (2,5 g, 10 mmol) trong dioxan -nước (1:1) (30 mL). Dung dịch này sau đó đã được khử khí bằng argon trong 30 phút. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,23 g, 0,2 mmol) vào dung dịch này và được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc, phần dịch lọc được cô và được pha loãng bằng nước (50 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL) và được làm khô bằng natri sulphat khan. Lớp

chất hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 10%) để tạo ra 2-flo-5-phenyl-benzaldehyt (1,7g, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu nhớt.

Thêm K_2CO_3 (2,35 g, 17 mmol) vào dung dịch của 2-flo-5-phenyl-benzaldehyt (1,7 g, 8,5 mmol) và metyl thiosalixylat (1,43 g, 8,5 mmol) trong DMF (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 60°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (40 mL x 2), làm khô bằng natri sulphat và cô để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế thêm bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra metyl 2-(2-formyl-4-phenyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,8 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS: 349,1(M+H).

Thêm liên tiếp 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,18 g, 9,77 mmol) và titan tetraetoxit (2,23 g, 9,77 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(2-formyl-4-phenyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,7 g, 4,88 mmol) trong THF khan (50 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước đá và lọc qua tấm xelit ngắn. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2), rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh column (etyl axetat trong hexan 10-20%) để tạo ra metyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-phenyl-phenyl]sulfanylbenzoat (1,8 g, thô) dưới dạng khối dạng dính. MS theo thử nghiệm: 452,1(M+H).

Thêm dung dịch của metyl 2-[2-[(Z)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-phenyl-phenyl]sulfanylbenzoat (1,7 g, thô) trong THF (50 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,279 g, 7,54 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (5 mL) và được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[2-[2-

(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-phenyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,4 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 426,1(M+H).

Thêm từng giọt Dess-Martin periodinan (2,59 g, 6,12 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-phenyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2 g, thô) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat, tiếp theo là nước muối. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-phenyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,8 g, hiệu suất 40% trong bốn bước) dưới dạng dầu nhớt. MS theo thử nghiệm: 423,9 (M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-phenyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,5 g, 3,5 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với dietyl ete để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-4-phenyl-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,9 g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 320,0 (M+H).

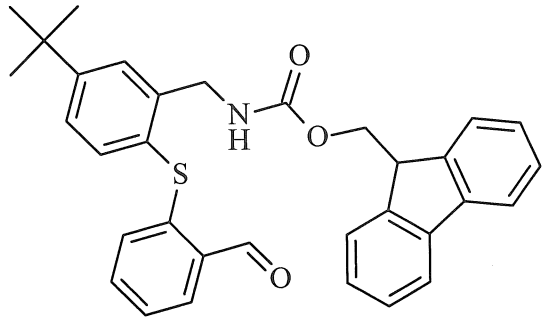
Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (0,443 g, 1,314 mmol) trong axetonitril (30 mL) vào huyền phù đã được khuấy của 2-[2-(aminometyl)-4-phenyl-phenyl] sulfanylbenzaldehyt (0,7 g, 1,88 mmol) trong dung dịch natri bicacbonat 5% (12 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (10 mL). Sau đó, pha nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3) và rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 10%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-phenyl-

phenyl]metyl]carbamat (0,45 g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 542,2 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,22-4,19 (1H, m), 4,28 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,44-7,36 (4H, m), 7,55-7,47 (4H, m), 7,69-7,67 (5H, m), 7,76(1H, s)., 7,87 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,99-7,96 (2H, m), 10,24 (1H, s).

Chất trung gian 51

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-tert-butyl-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-carbamat



Thêm PMDTA (3,4 mL, 19,73 mmol) và n-BuLi (1,6 M trong THF, 12,3 mL, 26,31 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 1-tert-butyl-4-flurobenzen (2,0 g, 13,15 mmol) trong THF khô (20 mL) ở -78°C và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Thêm DMF (2,6 mL, 32,89 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này ở -78°C và được khuấy tiếp ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và được chiết bằng dietyl ete (2 x 25 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), làm khô bằng chất dạng khan Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 1%) để tạo ra 5-tert-butyl-2-flo-benzaldehyt (2,1 g, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Thêm liên tiếp metyl thiosalixylat (2,0 mL, 14,44 mmol) và KOtBu (1,6 g, 14,44 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 5-tert-butyl-2-flo-benzaldehyt (1,3 g, 7,22 mmol) trong DMF khô (20 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 50°C trong 16

giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 25 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước (30 mL), nước muối (30 mL), làm khô bằng chất dạng khan Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 1,8%) để tạo ra metyl 2-(4-tert-butyl-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (0,7 g, hiệu suất 30%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm: 329,3(M+H).

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,6 g, 5,33 mmol), tiếp theo là titan (IV) etoxit (1,1 mL, 5,33 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(4-tert-butyl-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (0,7 g, 2,13 mmol) trong THF khô (20 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, lọc qua xelit. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (2 x 20 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước (10 mL), tiếp theo là nước muối (10 mL) và làm khô bằng chất dạng khan Na_2SO_4. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 18%) để tạo ra metyl 2-[4-tert-butyl-2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]phenyl]sulfanylbenzoat (0,9 g, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Thêm dung dịch của metyl 2-[4-tert-butyl-2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl] phenyl]sulfanylbenzoat (0,9 g, 2,08 mmol) trong THF khô (20 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,2 g, 6,26 mmol) trong THF khô (20 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng etyl axetat (30 mL), lọc qua xelit và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[5-tert-butyl-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,7 g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Thêm Dess-Martin periodinan (0,8 g, 1,90 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-tert-butyl-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,7 g, 1,72 mmol) trong DCM khô (10 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng

dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 25 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước (15 mL), làm khô bằng chất dạng khan Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 50%) để tạo ra N-[[5-tert-butyl-2-(2-formylphenyl)-sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,55 g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm dioxan 4M trong HCl (2 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[5-tert-butyl-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,55 g, 1,36 mmol) trong dioxan (2 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi được khử dưới áp suất giảm để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-4-tert-butyl-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,45 g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

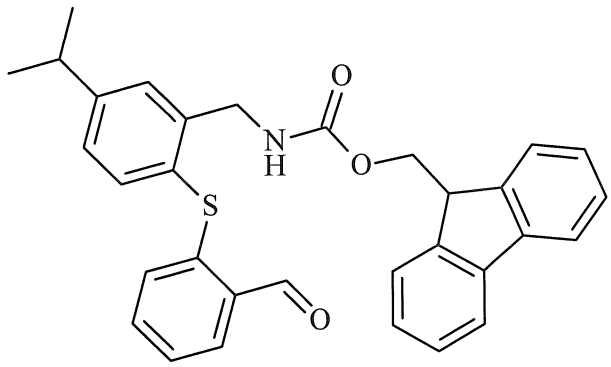
Thêm dung dịch $NaHCO_3$ 5% (3 mL), tiếp theo là Fmoc-OSu (0,3 g, 0,94 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 2-[2-(aminometyl)-4-tert-butyl-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (0,45 g, 1,34 mmol) trong axetonitril (10 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 20 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước (10 mL), tiếp theo là nước muối (10 mL), làm khô bằng chất dạng khan Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-tert-butyl-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl] metyl]carbamat (0,45 g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 522,4 (M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,34 (9H, s), 4,17 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,14 (1H, br), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,30-7,27 (3H, m), 7,42-7,32 (5H, m), 7,55-7,51 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,30 (1H, s).

Chất trung gian 52

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-isopropyl-phenyl]metyl]-

carbamat



Thêm liên tiếp este isoprenylboronic (1,98 g, 11,82 mmol) và Cs_2CO_3 (8 g, 24,63 mmol) vào dung dịch của 5-bromo-2-flo-benzaldehyt (2 g, 9,85 mmol) trong dioxan:nước (1:1) (40 mL, 1:1). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được khử khí bằng argon trong 0,5 giờ và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này sau đó, được gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được lọc. Phần dịch lọc được cô và được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL). Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Lớp chất hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra 2-flo-5-isopropenyl-benzaldehyt (1,2 g, hiệu suất 74%) dưới dạng dầu nhớt.

Thêm kali cacbonat (2,73 g, 19,81 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 2-flo-5-isopropenyl-benzaldehyt (1,3 g, 7,92 mmol) và metyl thiosalixylat (1,59 g, 9,51 mmol) trong DMF (30 mL) trong môi trường argon và hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (40 mL x 3). Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (40 mL x 3), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra metyl 2-(2-formyl-4-isopropenyl-phenyl)sulfanylbenzoat (2,2 g, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm: 313,1(M+H).

Thêm Raney Ni (0,2 g) vào dung dịch đã được khử khí của metyl 2-(2-formyl-4-isopropenyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,6 g, 5,12 mmol) trong THF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này sau đó được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, rửa bằng THF và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 60%) để tạo ra metyl 2-[2-(hydroxymetyl)-4-isopropyl-phenyl]sulfanylbenzoat (1,4 g, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu nhớt. MS theo thử nghiệm: 317,1(M+H).

Thêm từng giọt Dess-Martin periodinan (2,25 g, 5,31 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 2-[2-(hydroxymetyl)-4-isopropyl-phenyl] sulfanylbenzoat (1,4 g, 4,43 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat, tiếp theo là nước muối. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra metyl 2-(2-formyl-4-isopropyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,2 g, hiệu suất 86%) dưới dạng dầu nhớt. MS theo thử nghiệm: 314,9(M+H).

Thêm liên tiếp 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,15 g, 9,55 mmol) và titan tetraetoxit (2,17 g, 9,77 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-(2-formyl-4-isopropyl-phenyl)sulfanylbenzoat (1,2 g, 3,82 mmol) trong THF khan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được gia nhiệt đến 60°C trong 5 giờ trong môi trường argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước đá và lọc qua xelit. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2), rửa bằng nước muối (100 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cột nhanh (etyl axetat trong hexan 10-20%) để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-isopropyl-phenyl]sulfanylbenzoat (1,45 g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS theo thử nghiệm: 418,2 (M+H).

Thêm dung dịch của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-4-isopropyl-phenyl]sulfanylbenzoat tạo ra (1,45 g, 3,47 mmol) trong THF (20 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,25 g, 6,95 mmol) trong THF (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulphat bão hòa (5 mL) và được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được cô để tạo ra N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-isopropyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,1 g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 392,0(M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-isopropyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1 g, 2,55 mmol) trong dioxan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được nghiền mịn với dietyl ete và được làm khô để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-4-isopropyl-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (0,735 g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 287,9(M+H).

Thêm Fmoc-OSu (0,51 g, 1,51 mmol) trong axetonitril (30 mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-4-isopropyl-phenyl]sulfanylphenyl]metanol (0,7 g, 2,16 mmol) trong dung dịch natri bicacbonat 5% (12 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Các chất dễ bay hơi cô trong chân không sau đó, được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3) và rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra [2-(2-etyl-4-isopropyl-phenyl)sulfanylphenyl]metanol (0,7g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm: 510,2(M+H).

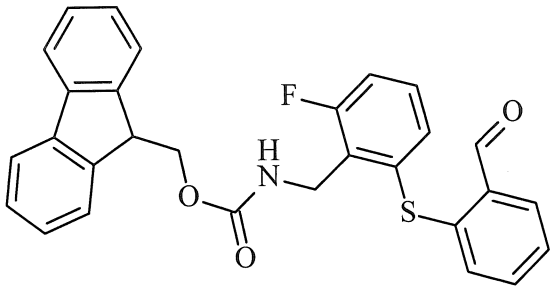
Thêm từng giọt Dess-Martin periodinan (0,75 g, 1,78 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của [2-(2-etyl-4-isopropyl-phenyl)sulfanylphenyl]metanol (0,7 g, 1,38 mmol) trong DCM (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau

khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (50 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ được tách ra và lớp nước này được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat, tiếp theo là nước muối. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-isopropyl-phenyl]metyl]carbamat (0,530 g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 508,1(M+H).

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,21 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,92 (1H, sep, J = 6,9 Hz), 4,28-4,19 (5H, m), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49-7,25 (9H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,85 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 53

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-flo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm 2,6-diflobenzaldehyt (3,5 g, 21,11 mmol) vào huyền phù của metyl 2-sulfanylbenzoat (3 g, 21,11 mmol) và K_2CO_3 (5,8 g, 42,22 mmol) trong DMF (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 250 ml). Lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra hợp chất metyl 2-(3-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (4,1 g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Thêm titan tetraetoxit (4,9 g, 21,52 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(3-flo-2-formyl-phenyl)sulfanylbenzoat (2,5 g, 8,62 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,60 g, 21,55 mmol) trong THF (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 250 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-flo-phenyl]sulfanylbenzoat thô (3,2 g, hiệu suất 94%) chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 393,8 (M+H).

Thêm dung dịch của metyl 2-[2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-3-flo-phenyl]sulfanylbenzoat (3,4 g, 8,65 mmol) trong THF (50 mL) vào huyền phù đã được làm lạnh bằng đá của LAH (0,9 g, 25,95 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước natri sulfat (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng hexan và pentan để tạo ra N-[[2-flo-6-[2-(hydroxymetyl)phenyl] sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,8 g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 367,7(M+H).

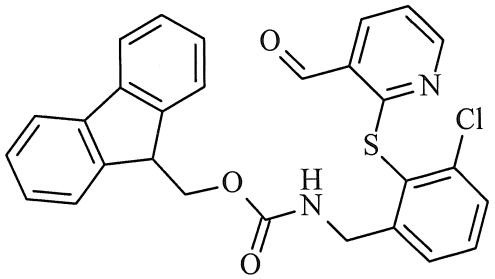
Thêm Dess-Martin periodinan (8,07 g, 19,04 mmol) vào dung dịch của N-[[2-flo-6-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,8 g, 7,62 mmol) trong DCM (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat (100 mL) và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng silica-gel chạy sắc ký cột để tạo ra N-[[2-flo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit rắn (2 g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 365,7(M+H).

Thêm HCl 4M trong dioxan (20 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của N-[[2-flo-6-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,8 g, 2,88 mmol) trong dioxan (40 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hợp chất thô này được nghiền mịn với dietyl ete để tạo ra 2-[2-(aminometyl)-3-flo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (2 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 361,7(M+H).

Thêm dung dịch của Fmoc-OSu (1,1g, 3,47 mmol) trong axetonitril (50 mL) vào huyền phù của 2-[2-(aminometyl)-3-flo-phenyl]sulfanylbenzaldehyt (2 g, 4,96 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (15 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-flo-6-(2-formylphenyl)-sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat (0,550 g, hiệu suất 16% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 483,9 (M+H).

Chất trung gian 54

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl] metyl]carbamat



Thêm dung dịch của 3-clo-2-flo-benzaldehyt (3 g, 18,92 mmol) trong axeton (75 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của natri chlorite (6,81 g, 75,68 mmol) in nước (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút. Thêm axit sulphamic (5,50 g, 56,761 mmol) vào hỗn hợp phản ứng tạo ra trong một lô ở nhiệt độ 0°C và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn

thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (5 mL) và lọc. Phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 3-clo-2-flo- benzoic (3,2 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 172,9(M-H).

Thêm axit sulfuric đặc (1 mL) vào dung dịch của axit 3-clo-2-flo benzoic (0,55 g, 3,151 mmol) trong metanol (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi cô dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng etyl axetat. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là nước muối. Các lớp chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô để tạo ra metyl 3-clo-2-flo-benzoat (0,5 g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Thêm Na_2S (0,05 g) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 3-clo-2-flo-benzoat (0,05 g, 0,265 mmol) trong DMF (2 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng HCl 10% và được chiết bằng EtOAc (3 x 25 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan và cô để tạo ra metyl 3-clo-2-sulfanyl-benzoat (0,035 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 201,1(M-H).

Thêm liên tiếp K_2CO_3 (136mg, 0,987 mmol) và 2-flo-pyridin-3-carbaldehyt (61 mg, 0,493 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 3-clo-2-sulfanyl-benzoat (0,05 g, 0,247 mmol) trong DMF (2 mL) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp chất hữu cơ này được làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 25%) để tạo ra metyl 3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]benzoat (0,015 g, hiệu suất 12% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 308,0 (M+H).

Hỗn hợp của metyl 3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]benzoat (1,3 g, 4,23 mmol), etylen glycol (0,789 g, 12,70 mmol), p-TSA (0,081 g, 0,423 mmol) trong toluen (30,0 mL) được gia nhiệt đến 140°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và pha

nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô metyl 3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]benzoat (1,4 g, hiệu suất 94%) dưới dạng dầu không màu, chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LC-MS: 351,9 (M+H).

Thêm bột LAH thành các mẻ (0,302 g, 7,96 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của metyl 3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]benzoat (1,4 g, thô) trong THF (25 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở RT. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng etyl axetat và dung dịch natri sulphat bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô để tạo ra hợp chất thô chất này được tinh chế thêm bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 50%) để tạo ra [3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metanol (1,2 g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 324,1(M+H).

Dung dịch của [3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metanol (1 g, thô), triphenyl phosphin (2,5 g, 0,040 mmol), natri azit (2 g, 0,007 mmol) trong cacbon tetraclorua (0,1 mL) và DMF (5,0 ml) được gia nhiệt đến 70°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra 2-[2-(azidometyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-3-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin (0,12 g, hiệu suất 11%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 348,9 (M+H).

Thêm Pd-C (0,138 g, 7,96 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-[2-(azidometyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-3-(1,3-dioxolan-2-yl)pyridin (0,45 g, 1,29 mmol) trong etanol (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới áp suất hydro trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra [3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl] metanamin

(0,350 g, hiệu suất 83%) dưới dạng dầu nhớt, chất này được sử dụng nguyên như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 322,9 (M+H).

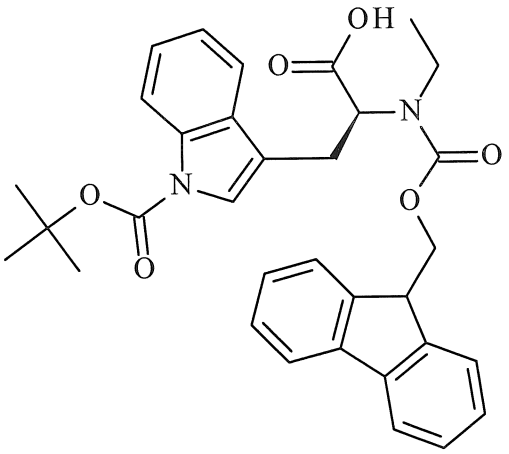
Thêm Fmoc-OSu (0,31 g, 0,93 mmol) trong axetonitril (10 mL) vào dung dịch của [3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metanamin (0,35 g, thô) trong natri bicacbonat 5% (0,5 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng này được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước (10 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL x 3). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 30%) để tạo ra hợp chất mong muốn, hợp chất này được rửa thêm bằng dietyl ete (5 mL), tiếp theo là pentan (5 mL) và được làm khô để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (0,300 g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 544,9 (M+H).

Thêm HCl đặc (2 mL) vào dung dịch của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (0,3 g, 0,642 mmol) trong axeton (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này được dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo ra đã được chiết bằng etyl axetat (3 x 25 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối, được làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 50%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (0,115 g, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 500,9 (M+H).

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl-3): δ 4,13-4,16 (1H; m); 4,39 (2H; d; J = 6,76 Hz); 4,57 (2H; d; J = 6,76 Hz); 7,18-7,20 (1H; m); 7,26-7,29 (1H; m): 7,35-7,39 (3H; m); 7,37-7,50 (4H; m); 7,74 (2H; d; J = 7,56 Hz); 7,74-7,79 (1H; m); 8,29-8,30 (1H; m); 10,45 (1H: s).

Chất trung gian 55

tert-butyl este của axit 3-{(S)-2-carboxy-2-[etyl-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonyl)-amino]-etyl}-indol-1-carboxylic



Dung dịch của axit (2S)-2-amino-3-(1-tert-butoxycarbonylindol-3-yl)propanoic (2 g, 6,57 mmol), o-nitrobenzensulfonylclorua (1,64 g, 7,42 mmol) trong dung dịch natri cacbonat bão hòa và dioxan (132 mL, 1:1) được khuấy trong 18 giờ. Sau đó, độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến 7,0 bằng 0,5 M HCl. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng thô này đã được chiết bằng ete (3 x 50 mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra axit (2S)-3-(1-tert-butoxycarbonylindol-3-yl)-2-[(2-nitrophenyl)sulfonylamino]propanoic (2,4 g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Thêm liên tiếp kali cacbonat (1,5 g, 11,44 mmol) và etyl iodua (1,5, 9,8 mmol) vào dung dịch của axit (2S)-3-(1-tert-butoxycarbonylindol-3-yl)-2-[(2-nitrophenyl)sulfonylamino]propanoic (1,6 g, 3,26 mmol) trong DMF khô (25 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước (25 mL) và lớp nước này được chiết bằng ete (3 x 30 mL). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra tert-butyl 3-[(2S)-3-etoxy-2-[etyl-(2-nitrophenyl)sulfonyl-amino]-3-oxo-propyl]indol-1-carboxylat (0,3 g, hiệu suất 17%) dưới dạng dầu nhớt. LC-MS: 544,1(M-H)

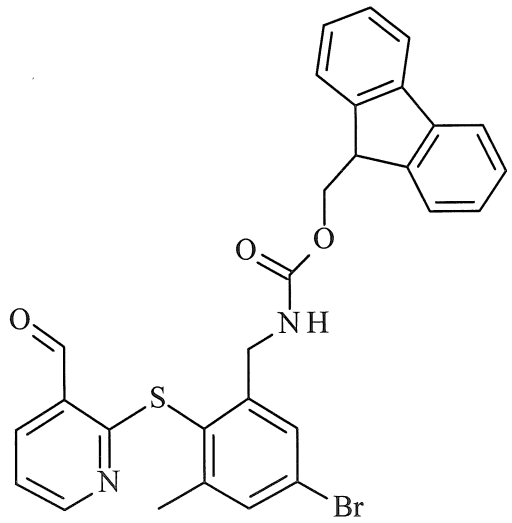
Thêm liên tiếp K_2CO_3 (2,5 g, 18,72 mmol) và thiophenol (0,825g, 7,4mmol) vào dung dịch của tert-butyl 3-[(2S)-3-etoxy-2-[etyl-(2-nitrophenyl)sulfonyl-amino]-3-oxo-propyl]indol-1-carboxylat (3,4 g, 6,2 mmol) trong DMF khô (50 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở RT. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Lớp chất hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (50 mL x 2) và làm khô bằng Na_2SO_4. Lớp chất hữu cơ này được bay hơi dưới áp suất giảm và hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng sắc ký (etyl axetat trong hexan 20%) để tạo ra tert-butyl 3-[(2S)-3-etoxy-2-(etylamino)-3-oxo-propyl]indol-1-carboxylat (1,5 g, hiệu suất 67%) dưới dạng khối nhớt. LC-MS: 361,0 (M+H).

Thêm LiOH (0,21 g 5,0 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 3-[(2S)-3-etoxy-2-(etylamino)-3-oxo-propyl]indol-1-carboxylat (1,5 g, 4,17 mmol) trong THF - nước (40 mL, 3:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 24h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng HCl 0,5 N và được bay hơi dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được được rửa bằng nước (50 mL) và được làm khô kỹ để tạo ra axit (2S)-3-(1-tert-butoxycarbonylindol-3-yl)-2-(etylamino)propanoic (1,3 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 332,9(M+H).

Thêm $NaHCO_3$ 5%, tiếp theo là Fmoc-OSU (1,4 g, 4,2 mmol) vào dung dịch của axit (2S)-3-(1-tert-butoxycarbonylindol-3-yl)-2-(etylamino)propanoic (1,4 g, 4,2 mmol) trong THF: nước (40 mL, 1:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Lớp chất hữu cơ được tách ra, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (etyl axetat trong hexan 50%) để tạo ra hợp chất mong muốn. Hợp chất thu được như vậy được làm khô bằng cách thêm toluen vào hỗn hợp phản ứng và chưng cất toluen (10 mL x 5). Chất rắn tạo ra được rửa bằng dietyl ete-n-pentan (20 mL, 1:4) và được làm khô để tạo ra axit (2S)-3-(1-tert-butoxycarbonylindol-3-yl)-2-[etyl(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonyl)amino]propanoic (0,48 g, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 554,9 (M+H).

Chất trung gian 56

Este 9H-fluoren-9-ylmetyl của axit [5-bromo-2-(3-formyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-3-metyl-benzyl]-carbamic



Thêm NaH (1,844 g, 46,076mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto-nicotinic (3,94g, 25,3mmol) trong DMF (60mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm 5-bromo-2-flo-3-metyl-benzaldehyt (5 g, 23mmol) vào khối phản ứng này và khối phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 32 giờ. Sau khi hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, Thêm K_2CO_3 (9,6 g, 69,1mmol) và metyl iodua (4,4 ml, 69,1 mol), được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu thô, nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silica-gel bình thường (cỡ rây 100-200), rửa giải bằng EtOAc trong hexan 12% để tạo ra metyl este của axit 2-(4-bromo-2-formyl-6-metyl-phenylsulfanyl)-nicotinic (2,5 g, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 366,0 $[M+H]^+$

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (770mg, 6,9mmol) và $Ti(OEt)_4$ (7,3 ml, 34,8mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl este của axit 2-(4-bromo-2-formyl-6-metyl-phenylsulfanyl)-nicotinic (2,55 g, 6,9mmol) trong THF (15mL), ở nhiệt độ trong

phòng và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước muối, lọc qua đệm xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ này được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô để tạo ra nguyên liệu thô, nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột rửa giải bằng EtOAc trong hexan 10% để tạo ra hợp chất mong muốn etyl este của axit 2-(4-bromo-2-metyl-6-{[(Z)-2-metyl-propan-2-sulfinylimino]-metyl}-phenylsulfanyl)-nicotinic (2,75 g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 485,0 $[M+H]^+$

Thêm LAH (1M trong THF,13 ml, 13,3mmol) vào dung dịch đã được khử khí và đã khuấy của etyl este của axit 2-(4-bromo-2-metyl-6-{[(Z)-2-metyl-propan-2-sulfinylimino]-metyl}-phenylsulfanyl)-nicotinic (3,11g, 6,6mmol) trong THF (15mL), ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch Na_2SO_4 bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô (Na_2SO_4) và cô để tạo ra 5-bromo-2-(3-hydroxymetyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-3-metyl-benzylamit của axit 2-Metyl-propan-2-sulfinic (2,3 g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 445,0 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong 1,4-dioxan (20 mL) vào dung dịch đã được khuấy của 2-5-bromo-2-(3-hydroxymetyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-3-metyl-benzylamit của axit metyl-propan-2-sulfinic (3 g, 6,8mmol) trong metanol (20 mL) ở 0°C, và được khuấy trong 2 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau khi hết nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra [2-(2-aminometyl-4-bromo-6-metyl-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanol muối HCl (2,6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm Fmoc-OSU (2,4 g, 6,9mmol) trong CH_3CN (15 ml) vào dung dịch đã được khuấy của [2-(2-aminometyl-4-bromo-6-metyl-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-metanol (2,6 g, 6,9mmol) trong dung dịch $NaHCO_3$ 5% (15mL) ở 25°C, và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu thô, nguyên liệu này được tinh chế bằng cách rửa bằng n-pentan để tạo ra hợp chất mong muốn este 9H-fluoren-9-

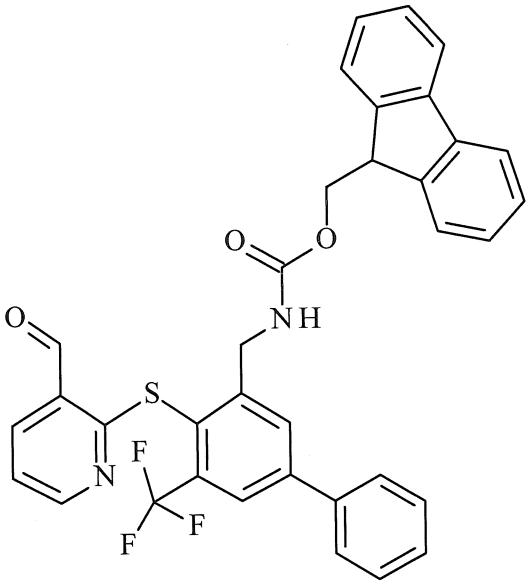
ylmetyl của axit [5-bromo-2-(3-hydroxymetyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-3-metyl-benzyl]-carbamic (3,6 g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 561,1 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (20 g, 228mmol) vào dung dịch đã được khuấy của este 9H-fluoren-9-ylmetyl của axit [5-bromo-2-(3-hydroxymetyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-3-metyl-benzyl]-carbamic (6,4 g, 11,4mmol) trong DCM:THF (1:1, 60 ml), ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp tục khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau khi tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu khi theo dõi bằng silica gel TLC, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được rửa bằng n-pentan và n-hexan để tạo ra este 9H-fluoren-9-ylmetyl của axit [5-bromo-2-(3-formyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-3-metyl-benzyl]-carbamic (5,5 g, hiệu suất 86%). LC-MS: 560,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,36 (3H, s), 4,22-4,26 (5H, m), 7,33-7,39 (7H, m), 7,54 (1H, brs), 7,63 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,81 (1H, m), 7,90 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,32 (1H, m), 8,41 (1H, m), 10,20 (1H,s).

Chất trung gian 57

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-phenyl-3-(triflometyl)-phenyl}metyl) carbamat



Thêm NaH (60%, 1,47g, 36,9mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (3,2g, 20,3mmol) trong DMF (50mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 5-bromo-2-flo-3-triflometyl-benzaldehyt (5,0gm, 18,5mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (7,6g, 55,3mmol) tiếp theo là thêm MeI (3,4mL, 55,3mmmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-30% để tạo ra metyl 2-{[4-bromo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-carboxylat (5g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit(2,6g, 21,4mmol), $Ti(OEt)_4$ (6,7mL, 32,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-{[4-bromo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-carboxylat (4,5g, 10,7mmol) trong THF (100mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-({4-bromo-2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino] metyl]-6-(triflometyl)phenyl}sulfanyl) pyridin-3-carboxylat (5,5g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 523,0 $[M+H]^+$

Thêm LAH (2M trong THF, 10,5mL, 21 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-({4-bromo-2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-6-(triflometyl) phenyl}sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (5,5g, 10,5mmol) trong THF (100mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[(5-bromo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3-(triflometyl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,0 g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 496,7 $[M+H]^+$.

Thêm imidazol (1,5g, 21,7mmol) và TBDMSCl (1,6gm, 10,9mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(5-bromo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3-(triflometyl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,6g, 7,2mmol) trong DCM (50mL) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25^{0}C trong 2 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 20% để tạo ra N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-(triflometyl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,1g, hiệu suất 70%, 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 611,1 $[M+H]^+$.

Thêm axit phenyl boronic (140,5mg, 0,7mmol), Na_2CO_3 (129,9mg, 1,2mmol), nước (2,0 ml) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-(triflometyl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (250mg, 0,4mmol) trong toluen (8mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (47,23mg, 0,04mmol) vào đó và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô, nguyên liệu này được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-25% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-5-phenyl-3-(triflometyl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (200mg, hiệu suất 80%) dưới dạng chất lỏng dính không màu. LC-MS: 609,0 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-5-phenyl-3-(triflometyl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,2g, 3,6mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-4-phenyl-6-(triflometyl)phenyl]-

sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1,2 g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 390,7 $[M+H]^+$.

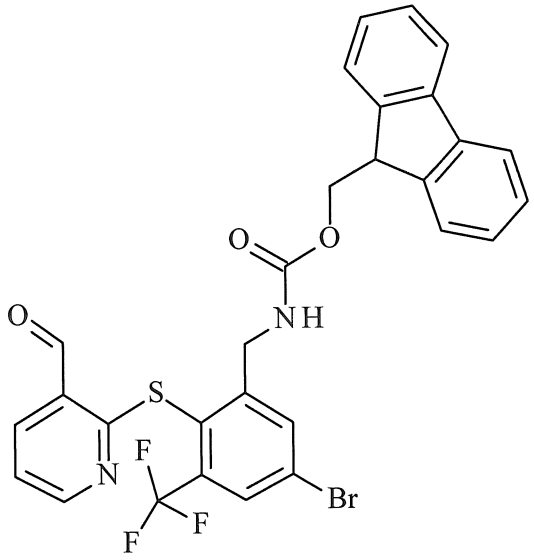
Thêm Fmoc-OSU (1,13g, 3,35mmol) trong dioxan (30 mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-4-phenyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1,2g, 3,1mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (30 mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (etylaxetat-hexan 10%-30%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-phenyl-3-(triflometyl)phenyl)metyl] carbamat (1,5 g, hiệu suất 79%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Thêm MnO_2 (3,15 g, 36,7 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-phenyl-3-(triflometyl)phenyl) metyl]carbamat (1,5 g, 2,45 mmol) trong DCM:THF(1:1, 50 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký combiflash (etylaxetat-hexan 10%-30%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-phenyl-3-(triflometyl)phenyl} metyl) carbamat (1,0 g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng với độ tinh khiết là 95,56%. LC-MS: 611,2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,98 – 4,08 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,27 (3H, d, J = 6,6 Hz), 7,24 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,36 – 7,40 (3H, m), 7,51 (4H, dq, J = 13,3, 6,8 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,78 (3H, d, J = 7,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,89 – 7,97 (1H, m), 8,00 (2H, d, J = 17,9 Hz), 8,37 – 8,47 (2H, m), 10,20 (1H, s)

Chất trung gian 58

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-bromo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-3-(triflometyl)-phenyl}metyl)carbamat



Thêm NaH (60%, 1,47g, 36,9mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (3,2g, 20,3mmol) trong DMF (50mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25^{0}C trong 30 phút. Sau đó, thêm 5-bromo-2-flo-3-triflometyl-benzaldehyt (5,0gm, 18,5mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (7,6g, 55,3mmol) tiếp theo là thêm MeI (3,4mL, 55,3mmmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-30% để tạo ra metyl 2-{[4-bromo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-carboxylat (5g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit(2,6g, 21,4mmol), $Ti(OEt)_4$ (6,7mL, 32,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-{[4-bromo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl] sulfanyl}pyridin-3-carboxylat (4,5g, 10,7mmol) trong THF (100mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-({4-bromo-2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-6-(triflometyl)

phenyl}sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (5,5g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 523,0 $[M+H]^+$.

Thêm LAH(2M trong THF, 10,5mL, 21,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-({4-bromo-2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-6-(triflometyl) phenyl}sulfanyl)pyridin-3-carboxylat(5,5g, 10,5mmol) trong THF (100mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[(5-bromo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3-(triflometyl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,0 g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 496,7 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (8mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(5-bromo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3-(triflometyl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 3,0mmol) trong MeOH (50mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-4-bromo-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 392,7 $[M+H]^+$.

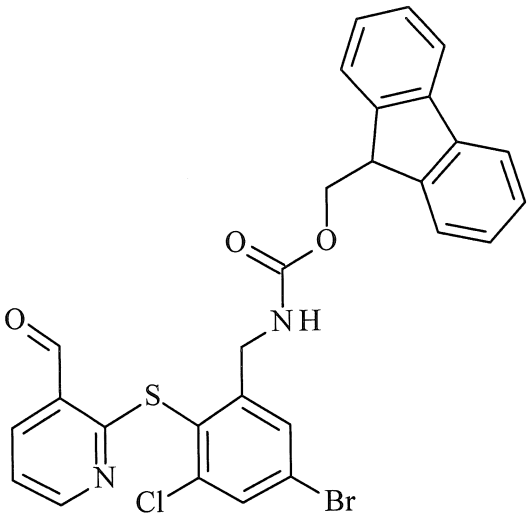
Thêm Fmoc OSU (1,04g, 3,1mmol) trong dioxan (50 mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-4-bromo-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1,2g, 2,8mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (120mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường etyl axetat-hexan 10%-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(5-bromo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3-(triflometyl)phenyl)metyl] carbamat (1,2g, hiệu suất 68%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 617,0 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (3,14 g, 36,6mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(5-bromo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3-(triflometyl)phenyl) metyl]carbamat (1,5 g, 2,4mmol) trong DCM:THF (1:1, 50 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký combiflash rửa giải bằng etyl axetat trong hexan 10%-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-bromo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-3-(triflometyl) phenyl}metyl)carbamat (700 mg, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng có độ tinh khiết bằng 95,13%. LC-MS: 615,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,21 – 4,30 (5H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 7,40-7,41 (3H, m), 7,68 (3H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,81 (1H, m), 7,80-7,90 (3H, m), 8,01 (1H, m), 8,37 – 8,39 (2H, m), 10,16 (1H, s).

Chất trung gian 59

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-bromo-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl}-metyl)carbamat



Thêm NaH (60%, 5,1g, 126,3mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (10,7g, 69,5mmol) trong DMF (150mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 5-bromo-3-clo-2-flo-benzaldehyt (15g, 63,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Sau đó,

thêm K_2CO_3 (26,1g, 189,5mmol), tiếp theo là thêm MeI (11,8mL, 189,5mmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-8% để tạo ra metyl 2-[(4-bromo-2-clo-6-formylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat(12g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit(4,71g, 38,9mmol), $Ti(OEt)_4$ (40,7mL, 194,3 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(4-bromo-2-clo-6-formylphenyl)-sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (15g, 38,9mmol) trong THF (80mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-({4-bromo-2-clo-6-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]phenyl}sulfanyl)-pyridin-3-carboxylat (17g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 502,7 $[M+H]^+$.

Thêm LAH (2M trong THF, 25,3mL, 50,7mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-({4-bromo-2-clo-6-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]phenyl} sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (17g, 33,8mmol) trong THF (80mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[(5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl} phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (16g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 464,8 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (30mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (12g, 12,9mmol) trong MeOH (30mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo

ra (5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)-metanaminium muối HCl (4,5g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

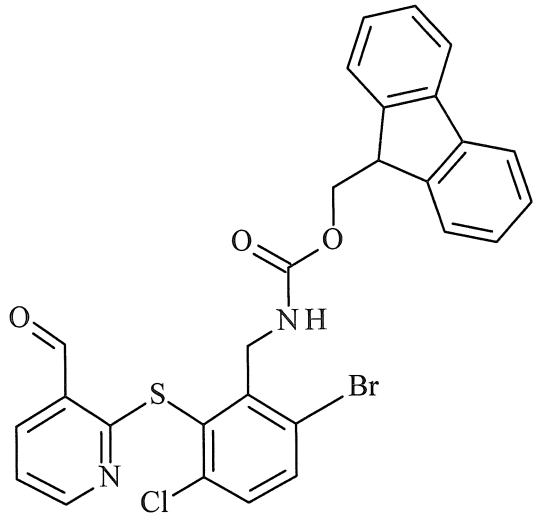
Thêm Fmoc OSU (2,4 g, 7,1mmol) trong dioxan (50mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-3-bromo-6-clophenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (2,5g, 6,5mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (100mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]carbamat(1,9g, hiệu suất 50%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 583,0 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (3,4g, 39,6mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl] carbamat (2,3 g, 3,9mmol) trong DCM:THF (1:1, 40 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetatel 0-30% trong hexan để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-bromo-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl}metyl)carbamat (1,9g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết 97,5%. LC-MS: 580,8 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,26 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,33 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,41 (3H, q, J = 5,8, 4,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,86 – 7,91 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,4 Hz),8,43 (1H, d, J = 3,3 Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 60

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({6-bromo-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl] phenyl} metyl)carbamat



Thêm NaH (60%, 1,23g, 30,95mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (2,4 g, 15,5mmol) trong DMF (25mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 6-bromo-3-clo-2-flo-benzaldehyt (4,05g, 17,05mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (6,4g, 46,4mmol), tiếp theo là thêm MeI (2,9mL, 46,4mmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-30% để tạo ra metyl 2-[(3-bromo-6-clo-2-formylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat(4g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 387,9 $[M+H]^+$.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,57g, 12,9mmol), $Ti(OEt)_4$ (8,147 ml, 38,9mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(3-bromo-6-clo-2-formylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (5,0g,12,9mmol) trong THF (50mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 45 phút. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-({3-bromo-6-clo-2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino] metyl]phenyl}sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (6g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 504,6 $[M+H]^+$.

Thêm LAH (2M trong THF, 8,9mL, 17,9mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-({3-bromo-6-clo-2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]phenyl} sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (6,0g, 11,9mmol) trong THF (50mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 50-90% để tạo ra N-[(6-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,0g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 464,9 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (20mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(6-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,0g, 8,6mmol) trong MeOH (40mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-3-bromo-6-clophenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (4g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Thêm Fmoc-OSU (3,7g, 11,1mmol) trong CH_3CN (25mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-3-bromo-6-clophenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (4,0 g, 11,1mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (25mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(6-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl} phenyl)metyl]-carbamat(4,5g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 582,8 $[M+H]^+$.

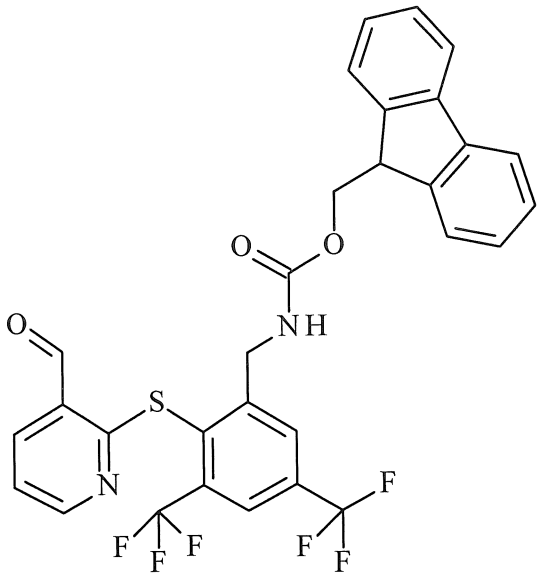
Thêm MnO_2 (3 g, 34,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(6-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl] carbamat (2,0g, 3,4mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được

bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 0-10% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({6-bromo-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl}metyl)carbamat (1,3g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS 90,7%. LC-MS: 581,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,14 – 4,25 (3H, m), 4,46 (2H, d, J = 3,9 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,34 – 7,45 (3H, m), 7,48 – 7,54 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz),7,88 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,8, 1,8 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 61

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-3,5-bis(triflometyl)-phenyl}metyl)carbamat



Thêm nBuLi (2,2M trong THF, 6,4mL, 14,2mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 1-flo-2,4-bis(triflometyl)benzen (3g, 12,9mmol),TMEDA (2,3mL, 15,5mmol) trong THF (30mL) ở -78°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm 1-formylpiperidin (2,2mL, 19,4mmol) vào khối phản ứng này ở -78°C và nó được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó, ở 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng pentan. Lớp chất hữu cơ được tách ra

được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 2-flo-3,5-bis(triflometyl) benzaldehyt (2,2g).

Thêm NaH (60%, 1,8g, 46,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (3,9g,25,4mmol) trong DMF (50mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 2-flo-3,5-bis(triflometyl)benzaldehyt (6g, 23,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (9,6g, 69,2mmol), tiếp theo là thêm MeI (4,3mL, 69,2mmmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-8% để tạo ra metyl 2-{[2-formyl-4,6-bis(triflometyl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-carboxylat(1,4g, hiệu suất 11%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 409,5

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (415mg, 3,4mol), $Ti(OEt)_4$ (3,6mL, 17,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-{[2-formyl-4,6-bis(triflometyl)phenyl] sulfanyl}pyridin-3-carboxylat (1,4g, 3,4mmol) trong THF (10mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-({2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-4,6-bis(triflometyl) phenyl}sulfanyl) pyridin-3-carboxylat (1,6g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 527,1 $[M+H]^+$.

Thêm LAH (2M trong THF, 2,13mL,4,3mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-({2-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-4,6-bis(triflometyl)phenyl} sulfanyl) pyridin-3-carboxylat (1,5g, 2,8mmol) trong THF (15mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách

sử dụng etyl axetat trong hexan 5-60% để tạo ra N-[(2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3,5-bis(triflometyl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (800mg, hiệu suất 48%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 486,7 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (4mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3,5-bis(triflometyl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (800mg,1,6mmol) trong MeOH (8mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-4,6-bis(triflometyl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (650mg, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 382,8 $[M+H]^+$.

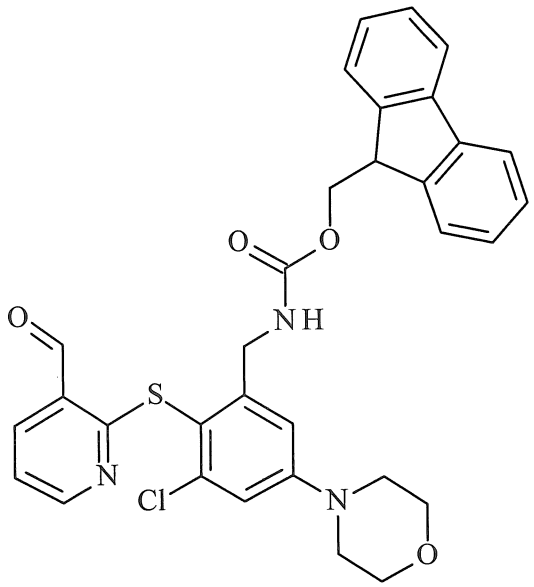
Thêm Fmoc-OSU (523mg, 1,6mmol) trong axetonitril (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-4,6-bis(triflometyl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (650mg, 1,6mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (100mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3,5-bis(triflometyl)-phenyl)metyl]carbamat (950mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 605,2 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (2,7g, 31,46mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-3,5-bis(triflometyl)phenyl) metyl]carbamat (950mg, 1,6mmol) trong DCM/THF(1:1, 20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit. Phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-3,5-bis(triflometyl)phenyl}metyl) carbamat (600 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS 95%. LC-MS: 602,9 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,22 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,29 (4H, d, J = 6,8 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,41 (3H, t, J = 6,0 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,94 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 62

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(morpholin-4-yl)phenyl}metyl)carbamat



Thêm morpholin (272mg, 3,1mmol) và natri butoxit bậc ba (675mg, 7,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl} pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(1,5g, 2,6mmol) trong toluen (10mL) và được khử khí trong môi trường argon trong 5 phút. Sau đó, thêm 2-ditertiary butyl phosphino biphenyl (70mg, 0,2mmol) và $Pd(dba)_2$ (120mg, 0,21mmol) vào hỗn hợp này và được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 20-80% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(morpholin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (530 mg) dưới dạng chất rắn dính màu nâu. LC-MS: 584,3 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(morpholin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (530 mg, 0,9mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (500mg), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 365,8 $[M+H]^+$.

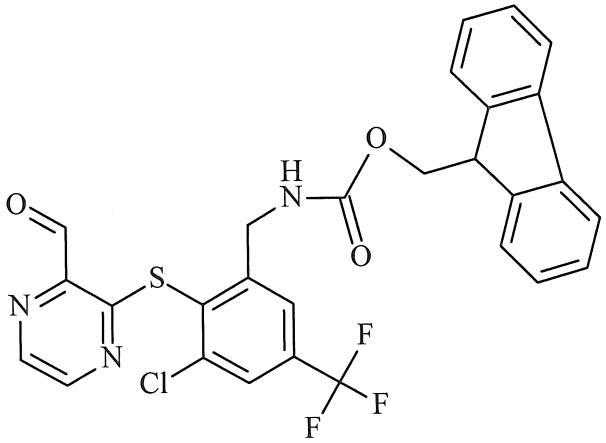
Thêm Fmoc-OSU (461mg, 1,4mmol) trong axetonitril (10mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (500mg, 1,4mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(morpholin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (530mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 588,2 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (1,18g, 13,5mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(morpholin-4-yl) phenyl)metyl]carbamat (530mg, 0,90mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 30-80% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(morpholin-4-yl)phenyl}metyl)carbamat (230 mg, hiệu suất 42%, 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 585,8 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,19 (4H, s), 3,70 (4H, s), 4,18 – 4,28 (5H, m), 6,91 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,27 – 7,36 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,79 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,32 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,42 (1H, s), 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 63

(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((3-formylpyrazin-2-yl)thio)-5-(triflometyl) benzylcarbamat



Hỗn hợp của axit 3-mercaptopyrazin-2-carboxylic (1 g, 6,4 mmol, đương lượng: 1), 3-clo-2-flo-5-(triflometyl)benzaldehyt (1,45 g, 942 µl, 6,4 mmol, đương lượng: 1) và K_2CO_3 (1,77 g, 12,8 mmol, đương lượng: 2) trong DMF (10,7 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thêm iodometan (4,54 g, 2 ml, 32 mmol, đương lượng: 5) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng tiếp tục trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được xử lý bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ này được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Metyl 3-((2-clo-6-formyl-4-(triflometyl)phenyl)thio)pyrazin-2-carboxylat thu được dưới dạng chất rắn màu nâu (1,84 g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 377,0 $[(M+H)^+]$.

Thêm titan (IV) etoxit (5,57 g, 5,12 ml, 24,4 mmol, đương lượng: 5) vào hỗn hợp của metyl 3-((2-clo-6-formyl-4-(triflometyl)phenyl)thio)pyrazin-2-carboxylat (1,84 g, 4,88 mmol, đương lượng: 1), 2-metylpropan-2-sulfinamit (592 mg, 4,88 mmol, đương lượng: 1) trong THF (20,4 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng nước muối, lọc qua gấy bằng sợi tủy tinh và được rửa nhiều lần bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ này được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Etyl 3-((2-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-6-

clo-4-(triflometyl)phenyl)thio)pyrazin-2-carboxylat thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (2,26 g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 494,2 [$(M+H)^+$].

Thêm $NaBH_4$ (607 mg, 16 mmol, đương lượng: 4,5) vào hỗn hợp của etyl 3-((2-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl)thio)pyrazin-2-carboxylat (2,2 g, 3,56 mmol, đương lượng: 1) và canxi clorua (1,38 g, 12,5 mmol, đương lượng: 3,5) trong etanol (14,8 ml) và THF (20,8 ml) ở 0°C hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được dừng ở 0°C bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl, được chiết bằng etyl axetat và các lớp chất hữu cơ này rửa bằng nước. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Thu được N-(3-clo-2-((3-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl)thio)-5-(triflometyl)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng bọt màu nâu nhạt (2,0 g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 454,2 [$(M+H)^+$].

Thêm HCl 4M trong dioxan (8,81 ml, 35,2 mmol, đương lượng: 10) vào hỗn hợp của N-(3-clo-2-((3-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl)thio)-5-(triflometyl)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2 g, 3,52 mmol, đương lượng: 1) trong MeOH (17,6 ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. (3-((2-(Aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl) thio)pyrazin-2-yl)metanol hydroclorua thu được dưới dạng bọt màu nâu sẫm (2,3 g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 350,1 [$(M+H)^+$]

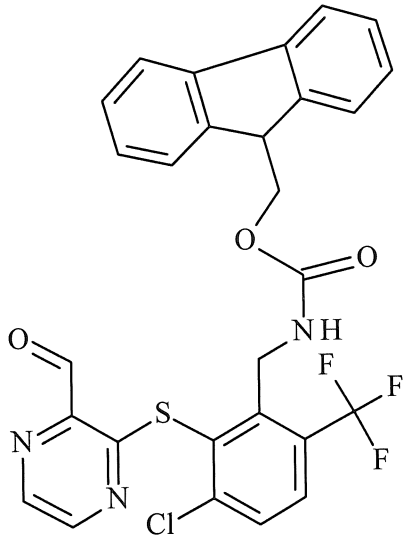
Thêm Fmoc-OSu (1,21 g, 3,57 mmol, đương lượng: 1) vào hỗn hợp của (3-((2-(aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl)thio)pyrazin-2-yl)metanol hydroclorua (2,3 g, 3,57 mmol, đương lượng: 1) và natri bicacbonat (600 mg, 7,15 mmol, đương lượng: 2) trong axetonitril (11,9 ml) và nước (11,9 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Một lần nữa thêm Fmoc-OSu (120mg, 0,1eq) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp này sau đó được pha loãng bằng EtOAc và nước, được chiết bằng etyl axetat và các lớp chất hữu cơ này rửa bằng nước. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. (9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((3-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl)thio)-5-(triflometyl) benzylcarbamat thu

được dưới dạng bọt màu vàng (2,7 g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 572,2 [$(M+H)^+$].

Thêm dess-martin periodinan (1,8 g, 4,25 mmol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch của (9H-fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((3-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl)thio)-5-(triflometyl) benzylcarbamat (2,7 g, 3,54 mmol, đương lượng: 1) trong DCM (50,6 ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được tháo ra và hỗn hợp này được khuấy 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $Na_2S_2O_3$, được thu gom, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel, bằng cách sử dụng heptan/ EtOAc dưới dạng chất rửa giải. Nguyên liệu thu được được nghiền mịn với EtOAc. Thu được hợp chất ở đề mục này (9H-fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((3-formylpyrazin-2-yl)thio)-5-(triflometyl) benzylcarbamat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,02 g). MS ESI (m/z): 570,2 [$(M+H)^+$].

Chất trung gian 64

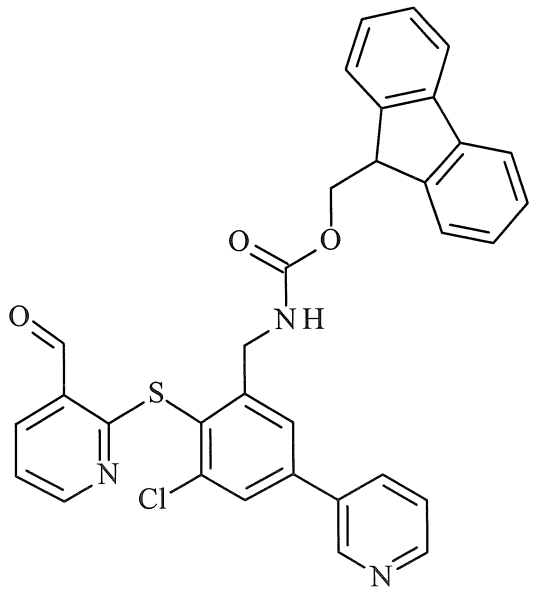
(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((3-formylpyrazin-2-yl)thio)-6-(triflometyl) benzylcarbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 63 bắt đầu từ 3-clo-2-flo-6-(triflometyl)benzaldehyt và axit 3-mercaptopyrazin-2-carboxylic. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu vàng nhạt (0,454 g). MS ESI (m/z): 570,2 [$(M+H)^+$]

Chất trung gian 65

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridin-3-yl) phenyl}metyl)carbamat



Thêm NaH (60%, 5,1g, 126,3mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (10,8g, 69,5mmol) trong DMF (150mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 5-bromo-3-clo-2-flo-benzaldehyt (15g, 63,2mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (26,2g, 189,5mmol), tiếp theo là thêm MeI (11,8mL, 189,58mmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-8% để tạo ra metyl 2-[(4-bromo-2-clo-6-formylphenyl) sulfanyl]pyridin-3-carboxylat(12g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (4,7g, 38,9mmol), $Ti(OEt)_4$ (40,7mL, 194,3mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(4-bromo-2-clo-6-formylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (15g, 38,9mmol) trong THF (80mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được dừng bằng dung

dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-({4-bromo-2-clo-6-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino] metyl]phenyl}sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (17g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 502,7 $[M+H]^+$.

Thêm LAH (2M trong THF, 25,3mL, 50,7mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-({4-bromo-2-clo-6-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]phenyl} sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (17g, 33,8mmol) trong THF (80mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[(5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (16g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 464,8 $[M+H]^+$

Thêm imidazol (2,6g, 38,8mmol) và TBDMSCl (2,9g, 19,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-[(5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (6g, 12,9mmol) trong DCM (60mL) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (6g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 578,8 $[M+H]^+$.

Thêm axit pyridin-3-boronic (553mg, 4,5mmol), Na_2CO_3 (1,1g, 10,4mmol), nước (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, 3,5mmol) trong dioxan (20 mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (200mg, 0,17mmol) vào hỗn hợp này và một lần

nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit,rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-80% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,3g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 576,2 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,3g, 2,2mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridin-3-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (900mg, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 358,0 $[M+H]^+$

Thêm Fmoc-OSU (769mg, 2,3mmol) trong axetonitril (30mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridin-3-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (900mg, 2,3mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridin-3-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,2g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 580,0 $[M+H]^+$.

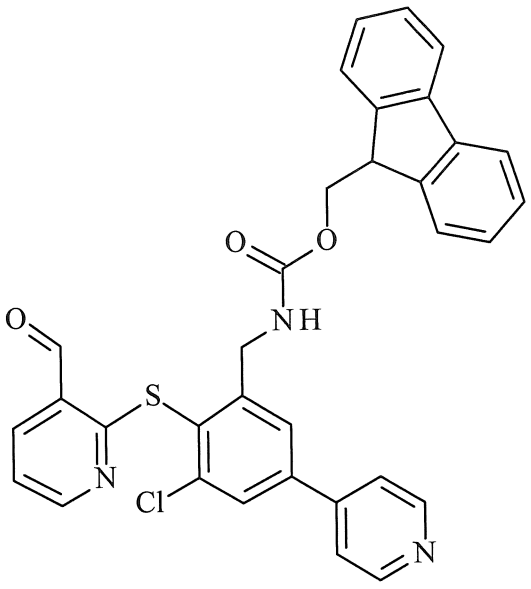
Thêm MnO_2 (3,6 g, 41,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridin-3-yl) phenyl)metyl]carbamat (1,2g, 2,1mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột

silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridin-3-yl)phenyl} metyl) carbamat (700 mg, hiệu suất 53%, 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 93,6%. LC-MS: 577,9 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,33 – 7,44 (3H, m), 7,55 (1H, dd, J = 7,7, 4,9 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,73 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,98 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 66

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridin-4-yl) phenyl} metyl)carbamat



Thêm axit pyridin-4-boronic (553mg, 4,5mmol), Na_2CO_3 (1,1g, 10,4mmol), nước (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, 3,5mmol) trong dioxan (20 mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (200mg, 0,17mmol) vào hỗn hợp này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-80% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridin-4-yl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 576,1 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridin-4-yl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g, 2,1mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (850mg, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 357,8 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSU (726mg, 2,1mmol) trong axetonitril (30mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (850mg, 2,1mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridin-4-yl) phenyl) metyl]carbamat (1,1g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 579,9 $[M+H]^+$.

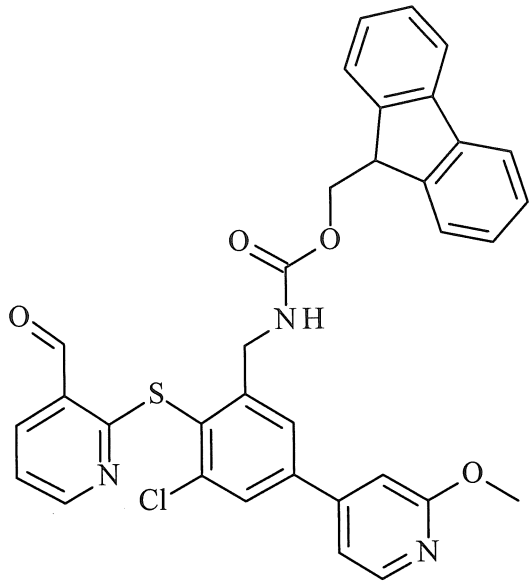
Thêm MnO_2 (3,3g, 37,9mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridin-4-yl) phenyl) metyl]carbamat (1,1g, 1,9 mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-

ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridin-4-yl) phenyl} metyl) carbamat (650 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS 95%. LC-MS: 578,0 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,16 – 4,25 (1H, m), 4,28 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,34 – 4,40 (2H, m), 7,26 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,75 (3H, d, J = 5,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,01 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,69 (2H, d, J = 5,6 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 67

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl}metyl)carbamat



Thêm axit (2-metoxypyridin-4-yl)boronic (516mg, 3,4mmol), Na_2CO_3 (825mg, 7,8mmol),nước (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,6 mmol) trong dioxan (10mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (150mg, 0,13 mmol) vào hỗn hợp này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước

muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-metoxypyridin-4-yl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(1,5g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 605,8 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (15mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-metoxypyridin-4-yl) phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,5mmol) trong MeOH (30mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (950mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 388,8 $[M+H]^+$.

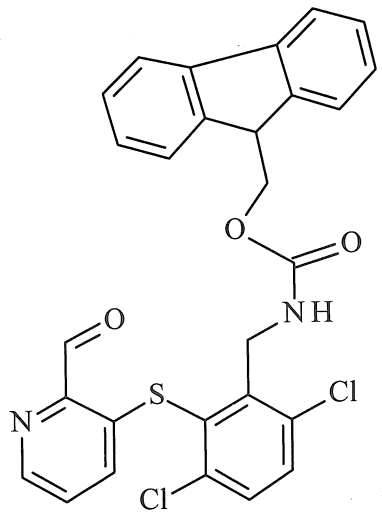
Thêm Fmoc-OSU (754mg, 2,2mmol) trong axetonitril (30mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (950mg, 2,2mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,3g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 609,9 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (3,7g, 42,6mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,3g, 2,1mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl}metyl)carbamat (650 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 96,9%. LC-MS: 608 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,92 (3H, s), 4,21 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,27 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,26 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,37 (4H, dd, J = 16,2, 7,0 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,76 (1H, s), 7,84 – 7,93 (3H, m), 7,98 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,6 Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 68

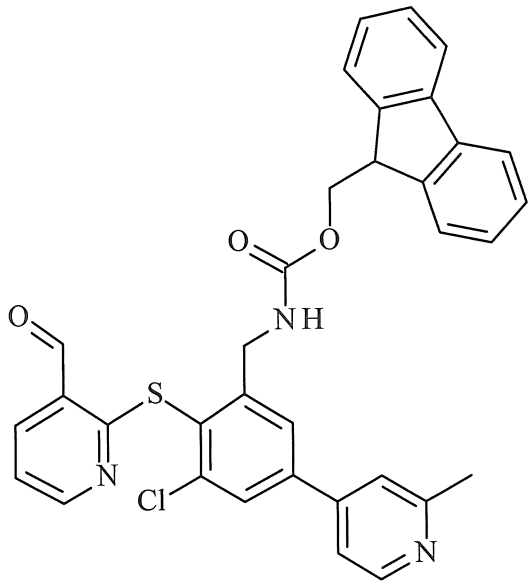
(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3,6-diclo-2-((2-formylpyridin-3-yl)thio)benzylcarbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 63 bắt đầu từ 3,6-diclo-2-flobenzaldehyt và axit 3-mercaptopicolinic đến công đoạn thứ hai cuối cùng. Công đoạn cuối cùng: Hỗn hợp của (9H-fluoren-9-yl)metyl 3,6-diclo-2-((2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)thio)benzylcarbamat (18 mg, 33,5 µmol, đương lượng: 1) và mangan dioxit (58,2 mg, 670 µmol, đương lượng: 20) trong THF (335 µl) và DCM (335 µl) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo ra được lọc qua gấy bằng sợi tủy tinh và rửa bằng DCM. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS ESI (m/z): 535,2 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 69

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(2-metylpyridin-4-yl) phenyl} metyl) carbamat



Thêm axit (2-metylpyridin-4-yl)boronic (462mg, 3,4mmol), Na_2CO_3 (825mg, 7,8mmol), nước (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,6mmol) trong dioxan (10mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (150mg, 0,13mmol) và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy] metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan -2-sulfinamit(1,5g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 589,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (15mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,5mmol) trong MeOH (30mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (940mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 371,8 $[M+H]^+$

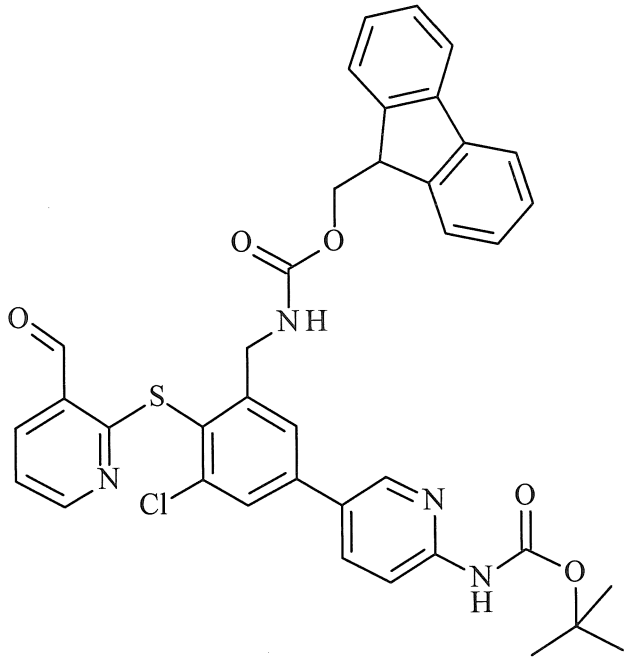
Thêm Fmoc-OSU (776mg, 2,2mmol) trong axetonitril (30mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (940mg, 2,3mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,3g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 593,8 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (3,8g, 43,8mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,3g, 2,19mmol) trong DCM/THF(1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(2-metylpyridin-4-yl) phenyl} metyl) carbamat (600mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 86%. LC-MS: 592,0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,50 (3H, s), 4,21 (1H, d, J=6,7 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,34 – 7,43 (3H, m), 7,50 – 7,60 (3H, m), 7,57 – 7,71 (6H, m), 7,76 (1H, s), 7,84 – 7,95 (3H, m), 7,98 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 70

9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(6-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl]metyl}carbamat



Thêm 5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (296mg, 1,3mmol), Na_2CO_3 (330mg, 3,1mmol), nước (2,5mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (600mg, 1,0mmol) trong dioxan (5mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (60mg, 0,05mmol) vào hỗn hợp này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-70% để tạo ra N-{[5-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl]metyl}-2-metylpropan-2-sulfinamit (500mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 590,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-{[5-(6-aminopyridin-3-yl)-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl]metyl}-2-metylpropan-2-sulfinamit (500mg, 1,1mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng

được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-6-clophenyl] sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (450mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 372,8 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSU (370mg, 1,1mmol) trong axetonitril (15mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-6-clophenyl] sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (450mg, 1,1mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(6-aminopyridin-3-yl)-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (600mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 594,9 $[M+H]^+$.

Thêm boc anhydrua (242mg,1,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(6-aminopyridin-3-yl)-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (550mg, 0,9mmol) trong butanol bậc ba (30mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(6-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (330mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 695,2 $[M+H]^+$.

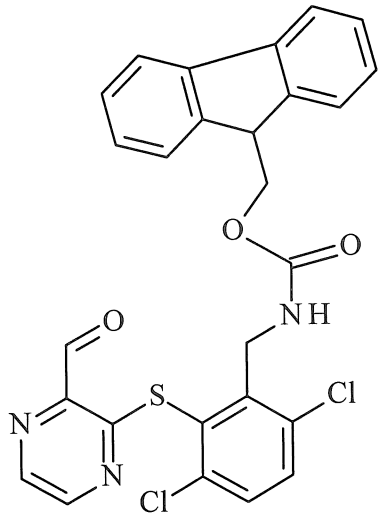
Thêm MnO_2 (875mg, 10,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(6-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (350mg, 0,50mmol) trong DCM:THF (1:1, 10 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(6-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-3-yl)-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl] phenyl]

metyl}carbamat (220 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt with 94,7% Có độ tinh khiết LCMS là. LC-MS: 693,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,50 (9H, s), 4,21 (1H, d, J = 6,9 Hz), 4,27 (2H, d, J = 7,7 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,27 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 7,67 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 – 7,92 (5H, m), 8,11 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,33 – 8,41 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,66 (1H, s), 10,02 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 71

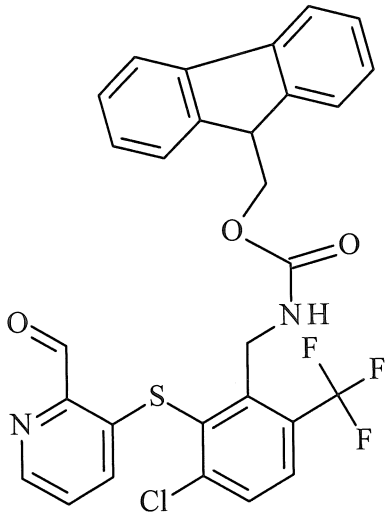
(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3,6-diclo-2-((3-formylpyrazin-2-yl)thio) benzylcarbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 68 bắt đầu từ 3,6-diclo-2-flobenzaldehyt và axit 3-mercaptopyrazin-2-carboxylic. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu vàng nhạt (500 mg). MS ESI (m/z): 536,2 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 72

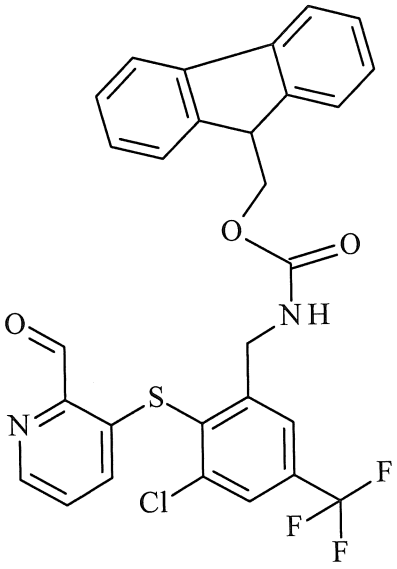
(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((2-formylpyridin-3-yl)thio)-6-(triflometyl) benzylcarbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 63 bắt đầu từ 3-clo-2-flo-6-(triflometyl)benzaldehyt và axit 3-mercaptopicolinic. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (618 mg). MS ESI (m/z): 569,1 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 73

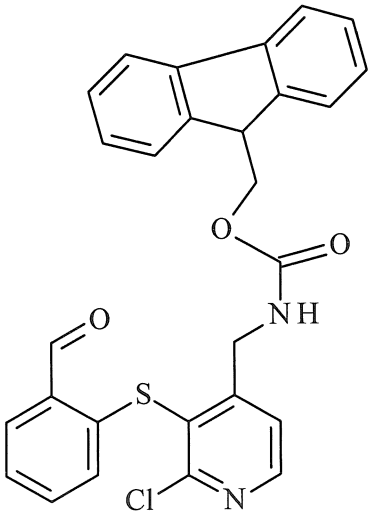
(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((2-formylpyridin-3-yl)thio)-5-(triflometyl) benzylcarbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 63 bắt đầu từ 3-clo-2-flo-5-(triflometyl)benzaldehyt và axit 3-mercaptopicolinic. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu (183 mg). MS ESI (m/z): 569,1 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 74

(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((2-clo-3-((2-formylphenyl)thio)pyridin-4-yl)metyl)carbamat



Thêm 2-clo-3-floisonicotinaldehyt (1,86 g, 11,6 mmol, đương lượng: 1,01) và K_2CO_3 (3,17 g, 23 mmol, đương lượng: 1,99) vào hỗn hợp của 2-mercaptobenzoat (2 g, 1,64 ml, 11,5 mmol, đương lượng: 1) trong DMF (19,2 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ này được rửa bằng nước muối, được thu gom, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng heptan/ EtOAc làm dung môi. Metyl 2-((2-clo-4-formylpyridin-3-yl)thio)benzoat thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (2,12 g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 308,1 $[(M+H)^+]$

Hỗn hợp của metyl 2-((2-clo-4-formylpyridin-3-yl)thio)benzoat (1,28 g, 4,16 mmol, đương lượng: 1), natri axetat (478 mg, 5,82 mmol, đương lượng: 1,4) và hydroxylamin hydroclorua (376 mg, 5,41 mmol, đương lượng: 1,3) trong axit axetic (16,6 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm kẽm (1,36 g, 20,8 mmol, đương lượng: 5) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Metyl 2-((4-(aminometyl)-2-clopyridin-3-yl)thio)benzoat thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (935 mg) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 309,1 $[(M+H)^+]$

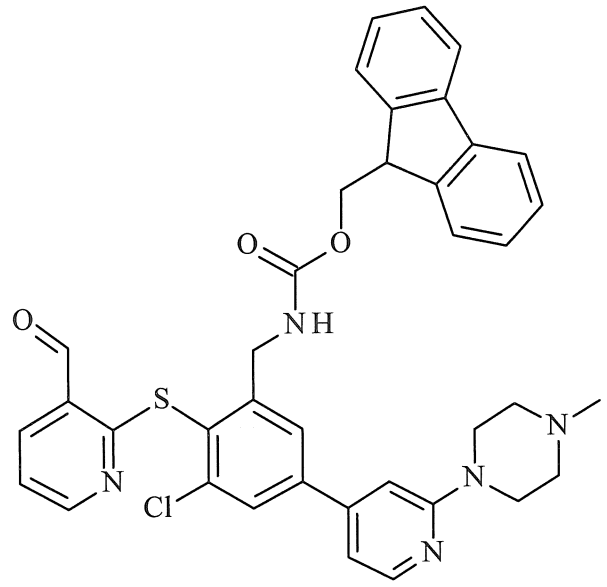
Thêm Fmoc-OSu (1,09 g, 3,24 mmol, đương lượng: 1) vào hỗn hợp của metyl 2-((4-(aminometyl)-2-clopyridin-3-yl)thio)benzoat (1 g, 3,24 mmol, đương lượng: 1) và natri bicacbonat (1,36 g, 16,2 mmol, đương lượng: 5) trong THF (10,8 ml) và nước (10,8 ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua thủy tinh thiêu kết và rửa bằng diisopropylete, chất rắn này được thu gom và được làm khô. Metyl 2-((4-(((((9H-fluoren-9-yl)metoxy)carbonyl) amino)metyl)-2-clopyridin-3-yl)thio)benzoat thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (1,9 g) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 531,2 $[(M+H)^+]$.

Thêm $LiBH_4$ (390 mg, 17,9 mmol, đương lượng: 5) vào huyền phù của metyl 2-((4-(((((9H-fluoren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)metyl)-2-clopyridin-3-yl)thio)benzoat (1,9 g, 3,58 mmol, đương lượng: 1) trong tetrahydrofuran (24,6 ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này đã được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng heptan/ EtOAc dưới dạng chất rửa giải. (9H-fluoren-9-yl)metyl ((2-clo-3-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)pyridin-4-yl)metyl)carbamat thu được dưới dạng bọt màu trắng (716 mg) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 503,2 $[(M+H)^+]$.

Hỗn hợp của (9H-fluoren-9-yl)metyl ((2-clo-3-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio) pyridin-4-yl)metyl)carbamat (280 mg, 557 µmol, đương lượng: 1) và mangan dioxit (484 mg, 5,57 mmol, đương lượng: 10) trong THF (3,98 ml) và DCM (3,98 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua thủy tinh thiêu kết và cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (265 mg). MS ESI (m/z): 501,2 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 75

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl}metyl)carbamat



Thêm [2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]boronic axit (746mg, 3,4mmol), Na_2CO_3 (825mg, 7,8mmol),nước (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,6mmol) trong dioxan (10mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (150mg, 0,13mmol) và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy-]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl}-metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,6g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 674,1 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (15mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,6g, 2,4mmol) trong MeOH (30mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl) metanol muối HCl (1g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 456,1 $[M+H]^+$

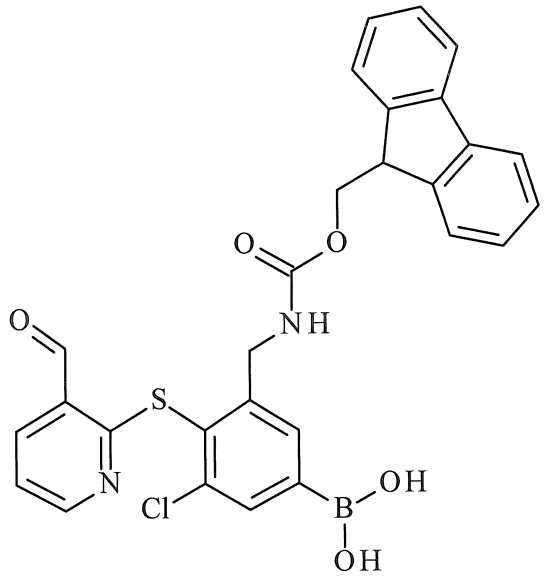
Thêm Fmoc-OSU (685mg, 2,0mmol) trong axetonitril (30mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl) metanol muối HCl (1g, 2,0mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl)metyl] carbamat (1,3g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 678,1 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (2,5g, 29,5mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl)metyl] carbamat (1,0g, 1,5mmol) trong DCM:THF (1:1, 20 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 0-5% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]phenyl}metyl)carbamat (600 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 96,5%. LC-MS: 675,8 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,22 (3H, s), 2,39 (4H, s), 3,56 (4H, s), 4,26 (3H, d, J = 6,0 Hz), 4,36 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,11 (1H, s), 7,26 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,34 – 7,42 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,72 (1H, s), 7,88 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 76

Axit 3-clo-5-({[(9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl]amino}metyl)-4-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl]boronic



Thêm bispinacolat diboran (1,6g, 6,2mmol) và kali axetat (1,0g,10,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl} pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(1,5g, 2,6mmol) trong dioxan (12,0 ml) và được khử khí trong môi trường argon trong 5 phút. Sau đó, thêm PdCl2(dppf) (424mg, 0,52mmol) vào hỗn hợp và được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm và phần dịch lọc này sau đó, được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,6g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 625,3 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (12mL) vào dung dịch đã được khuấy N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,6 g, 2,6mmol) trong MeOH (24mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl) metanol dưới dạng muối HCl (1,6g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: = 407 $[M+H]^+$.

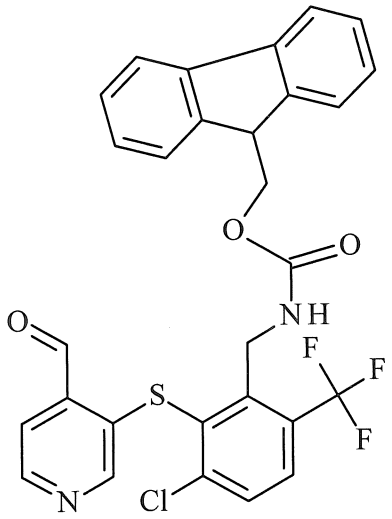
Thêm Fmoc OSU (1,329g, 3,9mmol) trong axetonitril (25 mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1,6g, 3,9mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (25mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metyl] carbamat (1,8g) dưới dạng chất rắn dính màu nâu; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 629,1 [M+H]

Thêm MnO_2 (3,74g, 43mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,0g, 1,59mmol) trong DCM:THF (1:1, 20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách rửa bằng etyl axetat để tạo ra axit [3-clo-5-({[(9H-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl]amino}metyl)-4-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl] phenyl]boronic (270 mg) dưới dạng chất rắn dính màu trắng. LC-MS: 544,9 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,02-4,08 (2H, m), 4,15-4,22 (2H, m), 4,28-4,29 (2H, m) 7,27-7,32 (4H, m), 7,39-7,40 (2H, m), 7,57-7,69 (2H, m), 7,80-7,81 (2H, m), 7,85-7,95 (2H, m); 8,20-8,40 (m; 2H); 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 77

(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((4-formylpyridin-3-yl)thio)-6-(triflometyl) benzylcarbamat

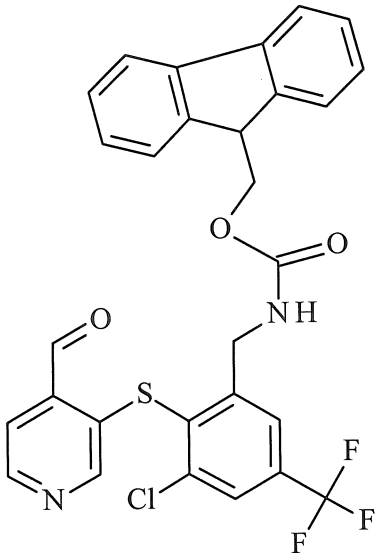


Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 63 bắt đầu từ 3-clo-2-flo-6-(triflometyl)benzaldehyt và hydroclorua của axit 3-mercaptoisonicotinic. Chỉ bước khử được thực hiện như sau:

Thêm từng giọt 1M DIBAL-H trong THF (1,8 ml, 1,8 mmol, đương lượng: 3) vào dung dịch của etyl 3-((2-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-6-clo-3-(triflometyl) phenyl)thio)isonicotinat (295mg, 598 µmol, đương lượng: 1) trong DCM (6 ml) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng ở 0°C bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu nâu nhạt (183 mg). MS ESI (m/z): 569,1 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 78

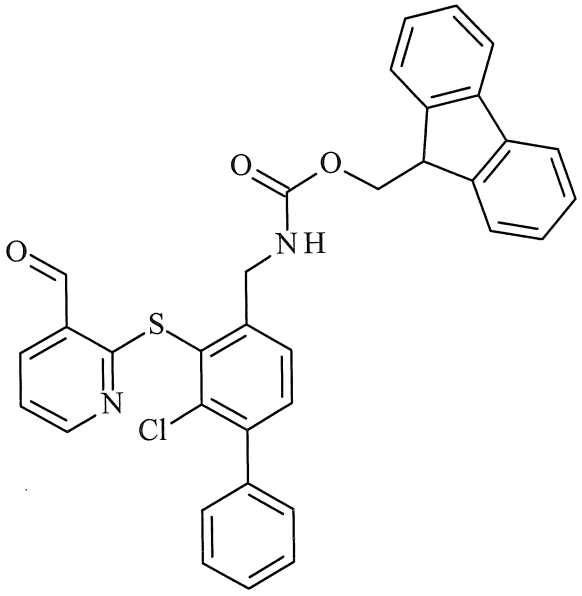
(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((4-formylpyridin-3-yl)thio)-5-(triflometyl) benzylcarbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 77 bắt đầu từ 3-clo-2-flo-5-(triflometyl)benzaldehyt và hydroclorua của axit 3-mercaptoisonicotinic, trừ công đoạn cuối cùng được thực hiện tương tự với RO7117947-000. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (110 mg). MS ESI (m/z): 569,1 [$(M+H)^+$]

Chất trung gian 79

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-4-phenyl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm axit phenyl boronic (875 mg, 7,18 mmol), Na_2CO_3 (1,52 g,14,35 mmol), nước (5 mL) vào dung dịch đã được khuấy của 1-bromo-2-clo-3-flo benzen (1,0 g, 4,79 mmol) trong toluen (20mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm Pd(PPh3)4 (553 mg, 0,48 mmol) vào hỗn hợp và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó, được để nguội xuống 25°C, lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng hexan để tạo ra 2-clo-1-flo-3-phenylbenzen (920mg, hiệu suất 93%) dưới dạng chất lỏng dính, màu vàng.

Thêm LDA (2M trong THF,14,4 mL) vào dung dịch đã khuấy của 2-clo-1-flo-3-phenylbenzen (4,0 g, 19,42 mmol) trong THF (25 ml) ở -78°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng điều kiện nhiệt độ trong 1 giờ. Sau đó, thêm DMF (5 mL) vào hỗn hợp phản ứng này ở -78°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng chạy sắc ký cột silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-10% để tạo ra 3-clo-2-flo-4-phenylbenzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,5 g, hiệu suất 54%).

Thêm NaH (60%, 1,11 g, 46,4 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (3,6 g,23,2 mmol) trong DMF (30mL) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 3-clo-2-flo-4-phenylbenzaldehyt (5,971 g, 25,519 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 6 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (9,62 g, 69,6 mmol), tiếp theo là thêm metyliodua (4,33 ml, 69,597 mmol) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-20% để tạo ra metyl 2-[(2-clo-6-formyl-3-phenylphenyl)sulfanyl] pyridin-3-carboxylat (4,5 g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn dính.

LC-MS: m/z = 383,9 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 383,04

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit(1,42 g, 11,75 mmol), Ti(OEt)4 (12,317 ml, 58,747 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(2-clo-6-formyl-3-phenylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (4,5 g,11,75 mmol) trong THF (40mL) và phản ứng này được gia nhiệt đến 70°C trong 45 phút. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-({2-clo-6-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-3-phenylphenyl}sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (4,8 g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS: m/z = 486,8 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 486,08

Thêm LAH (2M trong THF, 7,4 mL, 14,81 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-({2-clo-6-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-3-phenylphenyl} sulfanyl)pyridin-3-carboxylat (4,8 g, 9,88 mmol) trong THF (40mL) ở 0°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 50-90% để tạo ra N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-4-phenylphenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,0 g, hiệu suất 74%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LC-MS: m/z = 460,8 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 460,10

Thêm HCl 4M trong dioxan (20 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-4-phenylphenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,0 g, 8,7 mmol) trong MeOH (40mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Dung môi này được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được (2-{[6-(aminometyl)-2-clo-3-phenylphenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (3,5 g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC-MS: m/z = 356,9 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 356,08

Thêm Fmoc OSU (3,32 g, 9,83 mmol) trong CH3CN (25mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[6-(aminometyl)-2-clo-3-phenylphenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (3,5 g, 9,831 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (25mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-4-phenylphenyl)metyl]-carbamat (3,7g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC-MS: m/z = 579,1 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 578,14

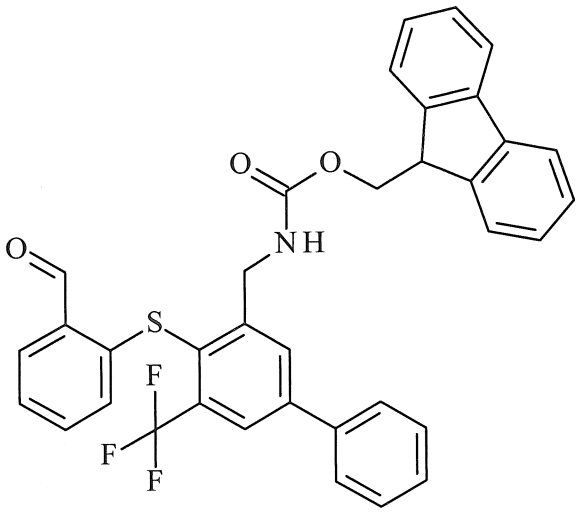
Thêm MnO2 (5,57 g, 64,01 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-4-phenylphenyl)metyl] carbamat (3,7 g, 6,40 mmol) trong DCM/THF (1:1, 60 mL) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-4-phenylphenyl}metyl)carbamat (3,5 g, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LC-MS: m/z = 577,0 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 576,13

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,69 (d, 2 H), 7,51 – 7,31 (m, 12 H), 4,33 – 4,29 (m, 4 H), 4,22 (m, 1 H)

Chất trung gian 80

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-5-phenyl-3-(triflometyl) phenyl]metyl]carbamat



Thêm K_2CO_3 (4,93g, 35,7 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 5-bromo-2-flo-3-triflometylbenzaldehyt (4,63g, 21,4 mmol) và metyl 2-sulfanylbenzoat (3,0g, 17,9 mmol) trong DMF (30mL) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng EA/Hexan 10% để tạo ra metyl 2-{[4-bromo-2-formyl-6-(triflometyl)phenyl]sulfanyl}benzoat (6g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (288,6 mg, 2,38mol), $Ti(OEt)_4$ (0,75mL, 3,57mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-{[4-bromo-2-formyl-6-(triflometyl) phenyl] sulfanyl} benzoat (0,5g, 1,19mmol) trong THF (5mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-({4-bromo-2-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-6-(triflometyl) phenyl}sulfanyl)benzoat (0,6g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS: hỗn hợp của metyl- và etyl-este, tỷ lệ khoảng 3:1; m/z = 522,2 (M + H)+ for metyl este (MW 520,99 đối với khối một đồng vị) và 536,2 (M + H)+ đối với etyl este (MW 535,01 đối với khối một đồng vị)

Thêm LiAlH4(2M trong THF,1,7mL, 3,44mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-({4-bromo-2-[(1Z)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-6-(triflometyl) phenyl}sulfanyl)benzoat (0,9g, 1,724mmol) trong THF (20mL) ở 0°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[5-bromo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-(triflometyl)-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (0,8g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS: m/z = 495,9 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 495,01.

Thêm imidazol (0,41g, 6 mmol) và TBDMSCl (0,455g, 3 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[5-bromo-2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-3-(triflometyl)phenyl]-metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1g, 2 mmol) trong DCM (30mL) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silica gel thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10% để tạo ra N-({5-bromo-2-[(2-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}phenyl)sulfanyl]-3-(triflometyl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,95g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất lỏng dính không màu.

LC-MS: m/z = 611,8 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 609,10

Thêm axit phenyl boronic (1,75g, 14,3 mmol), Na_2CO_3 (3,03g, 28,6 mmol), nước (22mL), vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(2-{[(tert-butyldimetylsilyl)-oxy]metyl}phenyl)sulfanyl]-3-(triflometyl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,5g, 9,55mmol) trong toluen (88mL) hỗn hợp này đã được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm Pd(PPh3)4 (1,1g, 0,955mmol) vào dung dịch này và một

lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silica gel thường, được rửa giải bằng etylaxetat trong hexan 50% để tạo ra N-({2-[(2-{[(tert-butyldimetylsilyl) oxy] metyl} phenyl) sulfanyl]-5-phenyl-3-(triflometyl) phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,7g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm HCl 4M trong dioxan (6mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(2-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}phenyl)sulfanyl]-5-phenyl-3-(triflometyl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,47mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Dung môi này được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-4-phenyl-6-(triflometyl) phenyl] sulfanyl} phenyl) metanol hydroclorua (1,1g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC-MS: m/z = 390,2 $(M + H)^+$ đối với khối một đồng vị 389,11.

Thêm Fmoc N-hydroxysuxinimit este (3,03g, 9 mmol) trong CH3CN (70mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-4-phenyl-6-(triflometyl) phenyl] sulfanyl}phenyl) metanol hydroclorua (3,5g, 9 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (250mL) ở 25°C và phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl-5-phenyl-3-(triflometyl)phenyl]metyl]carbamat (3,7g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC-MS: m/z = 594,3 $(M + H - H2O)^+$ đối với khối một đồng vị 611,17.

Thêm MnO2 (7,47g, 85,9 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(2-{[2-(hydroxymetyl) phenyl] sulfanyl}-5-phenyl-3-(triflometyl) phenyl) metyl] carbamat (3,5g, 5,7 mmol) trong DCM/THF (1:1, 160mL) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit; phần dịch

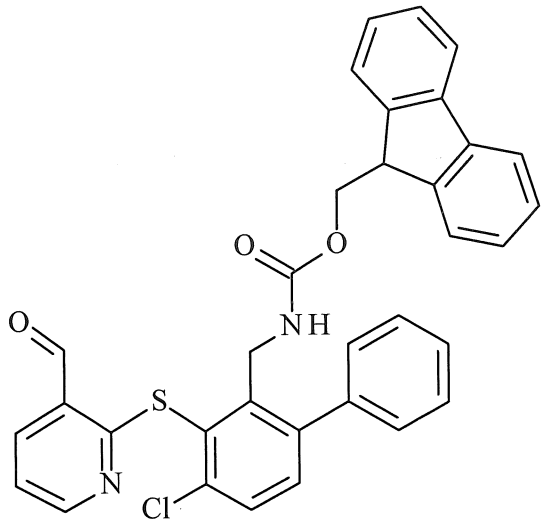
lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({2-[(2-formylphenyl)sulfanyl]-5-phenyl-3-(triflometyl)phenyl}metyl)carbamat (3,2g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LC-MS: m/z = 592,4 $(M + H - H2O)^+$ đối với khối một đồng vị 609,16.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,03 – 7,93 (m, 3 H), 7,86 (d, 2 H), 7,78 (d, 2 H), 7,66 (d, 2 H), 7,56 – 7,43 (m, 4 H), 7,38 (t, 3 H), 7,23 (t, 2 H), 6,50 (d, 1 H), 4,33 – 4,26 (m, 4 H), 4,20 (m, 1 H)

Chất trung gian 81

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-phenylphenyl}-metyl)carbamat



Thêm imidazol (3,9g, 57,6mmol) và TBDMSCl (4,33g, 28,8mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(6-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (8,9g, 19,2mmol) trong DCM (50mL) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-20% để tạo ra N-({6-bromo-2-[(3-{[(tert-

butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (9g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 578,6 $[M+H]^+$

Thêm axit phenyl boronic (411mg, 3,4mmol), Na_2CO_3 (825mg, 7,8mmol), nước (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({6-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,6mmol) trong dioxan (10mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (150mg, 0,13mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-phenylphenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,3g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 575,0 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-phenylphenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,3g, 2,26mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-phenylphenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (890mg, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Thêm Fmoc OSU (762mg, 2,3mmol) trong axetonitril (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-phenylphenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (890mg, 2,3mmol) trong 5% $NaHCO_3$ (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-phenylphenyl) metyl]carbamat (1,2g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 578,8 $[M+H]^+$

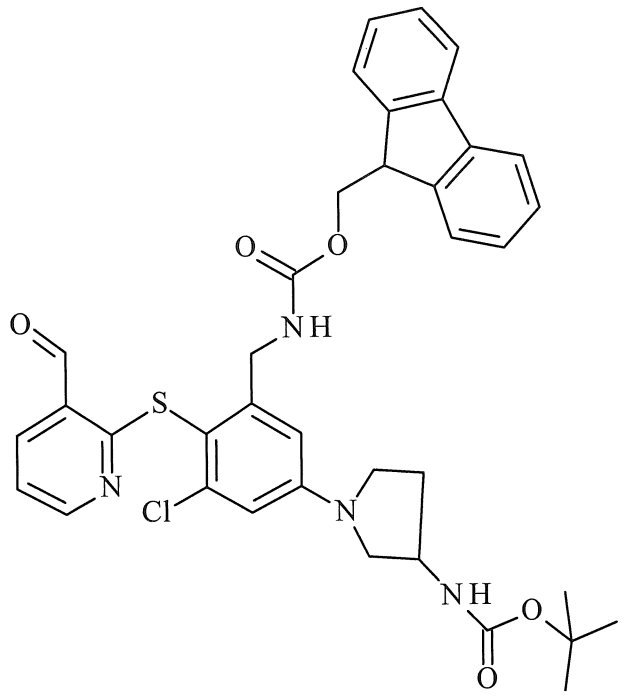
Thêm MnO_2 (3,6g, 41,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-phenylphenyl)metyl]

carbamat (1,2g, 2,1mmol) trong DCM/THF(1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra khối thô, khối này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-phenylphenyl} metyl)carbamat (710 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 98%. LC-MS: 576,8 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,08 – 4,15 (5H, m), 7,34 (4H, q, J = 7,3, 6,2 Hz), 7,42 (7H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, s), 7,64 – 7,71 (3H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 82

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(3-{[(tert-butoxy) carbonyl] amino}pyrolidin-1-yl)-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl] phenyl] metyl}carbamat



Thêm tert-butyl pyrolidin-3-carboxylat (290,5mg, 1,5mmol) và natri butoxit bậc ba (337,3mg, 3,5mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(750mg, 1,3mmol) trong toluen (7 mL) và được khử khí trong môi trường argon

trong 5 phút. Sau đó, thêm 2-ditertiary butyl phosphino biphenyl (34,9mg, 0,12mmol) và $Pd(dba)_2$ (59,8mg, 0,1mmol) vào dung dịch này và được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng etylaxetat trong hexan 60% để tạo ra tert-butyl N-(1-{4-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl) amino] metyl} phenyl} pyrolidin-3-yl)carbamat (450 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 683,1 $[M+H]^+$.

Thêm TBAF trong 1(M) THF(1,9 mL) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl N-(1-{4-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl)amino]metyl}phenyl}pyrolidin-3-yl)carbamat (900mg, 1,3mmol) trong THF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng đã được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl N-[1-(3-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl)amino]metyl}phenyl)pyrolidin-3-yl]carbamat (700mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 568,6 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (4mL) vào dung dịch đã được khuấy của tert-butyl N-[1-(3-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl) amino]metyl}phenyl)pyrolidin-3-yl]carbamat (700mg, 1,2mmol) trong MeOH (8mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 phút. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl N-{1-[3-(amino metyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl] sulfanyl} phenyl] pyrolidin-3-yl} carbamat hydroclorua (600mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 464,9 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSU (436,0mg, 1,3mmol) trong dioxan (10mL) vào huyền phù đã được khuấy của tert-butyl N-{1-[3-(aminometyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]pyrolidin-3-yl}carbamat muối HCl (600mg, 1,3mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất

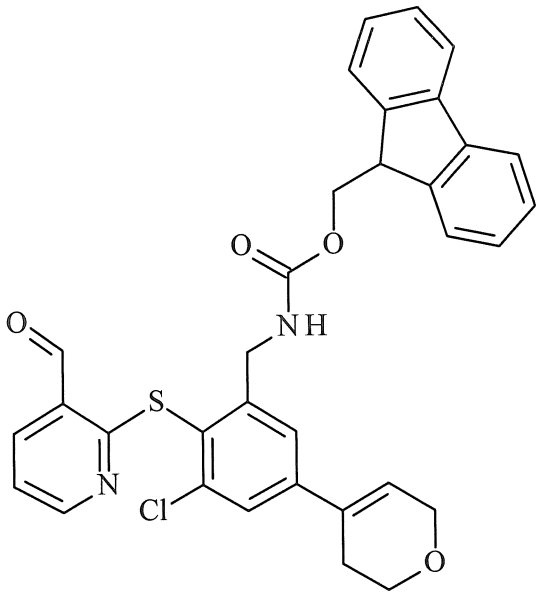
hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-Fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(3-{[(tert-butoxy) carbonyl] amino} pyrolidin-1-yl)-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl] sulfanyl} phenyl] metyl} carbamat (700mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 687,0 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (1,8g, 20,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyrolidin-1-yl)-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (700mg, 1,02mmol)) trong DCM:THF (1:1, 20 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etylaxetat trong hexan 30%-80% để tạo ra 9H-Fluoren-9-ylmetyl N-{[5-(3-{[(tert-butoxy) carbonyl] amino} pyrolidin-1-yl)-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl] phenyl] metyl} carbamat (250mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 96%. LC-MS: 685,1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,40 (9H, s), 1,87 – 1,96 (1H, m), 2,14 (1H, dd, J = 12,4, 7,0 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 8,4, 3,6 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 8,6, 7,0 Hz), 3,34 – 3,42 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 9,6, 7,0 Hz), 4,24 (5H, dd, J = 18,9, 6,4 Hz), 6,51 (1H, s), 6,60 (1H, s), 7,32 (4H, q, J = 5,8 Hz), 7,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,78 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 3,7 Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 83

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl] phenyl] metyl} carbamat



Thêm 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (567mg, 2,7mmol), Na_2CO_3 (660mg, 6,2mmol),nước (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl] -3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g, 2,1mmol) trong dioxan (10mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (120mg, 0,1mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g) dưới dạng chất rắn dính màu vàng; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 580,9 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g, 2,0mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(amino metyl)-6-clo-4-(3, 6-dihydro-2H-

pyran-4-yl) phenyl] sulfanyl} pyridin-3-yl) metanol hydroclorua (820mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 362,8 $[M+H]^+$

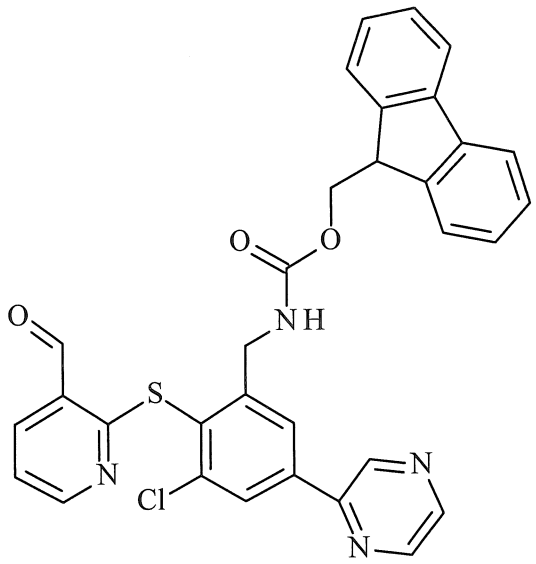
Thêm Fmoc-OSU (692mg, 2,0mmol) trong axetonitril (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(amino metyl)-6-clo-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl] sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (820mg, 2,0mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-Fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (1g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 584,9 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (2,97g, 34,2mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl] sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (1,0g, 1,7mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10%-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl]metyl}carbamat (550mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 94%. LC-MS: 582,8 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,39 – 2,48 (3H, m), 3,80 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,22 (3H, s), 4,27 (3H, d, J = 6,7 Hz), 6,39 (1H, s), 7,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,37 – 7,47 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,89 (3H, t, J = 7,1 Hz), 8,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,8 Hz), 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 84

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyrazin-2-yl)phenyl}metyl)carbamat



Thêm 4,4,5,5-tetrametyl-2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (1,6g, 6,2mmol) và kali axetat (1,0g,10,4mmol), $PdCl_2$dppf (424mg, 0,52mmol) vào dung dịch đã khuấy và đã khử khí của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl) oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5g, 2,6mmol) trong dioxan (12mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,6g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 625,3 $[M+H]^+$

Thêm N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,3g, 3,7mmol), Na_2CO_3 (1,0g,9,4mmol), nước (2mL) vào dung dịch đã được khuấy của 2-bromopyrazin (500mg, 3,1mmol) trong dioxan (5mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (363mg, 0,31mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 0-10% để tạo ra N-

({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyrazin-2-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (450mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 577,1 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (4mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyrazin-2-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(450mg,0,781mmol) trong MeOH (8mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyrazin-2-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (400mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 358,9 $[M+H]^+$

Thêm Fmoc-OSU (376mg, 1,1mmol) trong dioxan (6mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyrazin-2-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (400 mg, 1,1mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (6mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyrazin-2-yl)phenyl)metyl]carbamat (500mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 581,1 $[M+H]^+$

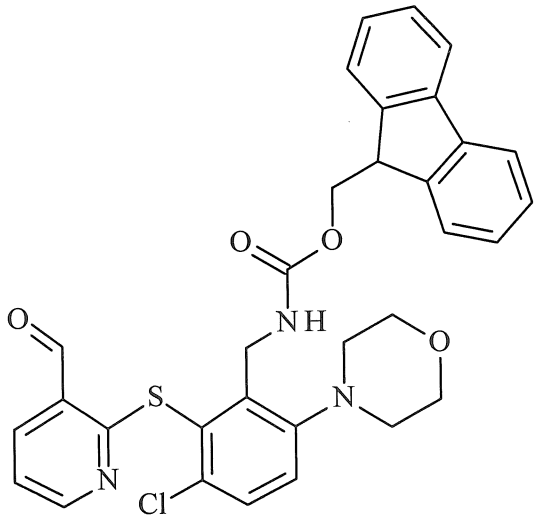
Thêm MnO_2 (1,49g, 17,24mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyrazin-2-yl)phenyl) metyl]carbamat (500mg, 0,86mmol) trong DCM:THF (1:1, 20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-80% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyrazin-2-yl)phenyl} metyl)carbamat (130 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 578,8 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,24 – 4,32 (3H, m), 4,34 – 4,41 (2H, m), 7,28 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,37 – 7,42 (3H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,5 Hz),

7,92 – 8,00 (1H, m), 8,17 – 8,22 (1H, m), 8,28 – 8,34 (1H, m), 8,35 – 8,42 (1H, m), 8,41 – 8,47 (1H, m), 8,68 – 8,75 (2H, m), 9,35 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 85

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(morpholin-4-yl)phenyl}metyl)carbamat



Thêm NaH (60%, 336mg, 8,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (719mg, 4,6mmol) trong DMF (10mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 6-bromo-3-clo-2-flo-benzaldehyt (1g, 4,2mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (1,74g, 12,6mmol), tiếp theo là thêm MeI (0,8mL, 12,6mmmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-15% để tạo ra metyl 2-[(3-bromo-6-clo-2-formylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (800mg, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 388,0 $[M+H]^+$

Thêm Morpholin (352mg, 4,0mmol) và Cs_2CO_3 (2,9g, 9,1mmol) vào dung dịch đã khuấy của hợp chất metyl 2-[(3-bromo-6-clo-2-formylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (1,3g, 3,4mmol) trong toluen (10mL) và được khử khí trong môi trường argon

trong 5 phút. Sau đó, thêm Xanthphos (175mg, 0,3mmol), $Pd_2(dba)_3$ (247mg,0,27mmol) vào dung dịch này và được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 20-60% để tạo ra metyl 2-{[6-clo-2-formyl-3-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-carboxylat (260mg) dưới dạng chất rắn dính màu nâu. LC-MS: 393,0 $[M+H]^+$.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (170mg, 1,40mmol), $Ti(OEt)_4$ (1,5mL, 7,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-{[6-clo-2-formyl-3-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-carboxylat (550mg,1,4mmol) trong THF (10mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 45 phút. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[(6-clo-2-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl}-3-(morpholin-4-yl)phenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (600mg, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 509,6 $[M+H]^+$.

Thêm LAH (2M trong THF, 1,2mL, 2,3mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-[(6-clo-2-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl}-3-(morpholin-4-yl)phenyl)sulfanyl] pyridin-3-carboxylat (600mg, 1,2mmol) trong THF (30mL) ở 0°C và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri sulfat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(morpholin-4-yl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit(530mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 469,6 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(morpholin-4-yl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (530mg, 1,1mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới

áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(morpholin-4-yl)phenyl] sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (450mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 365,8 $[M+H]^+$.

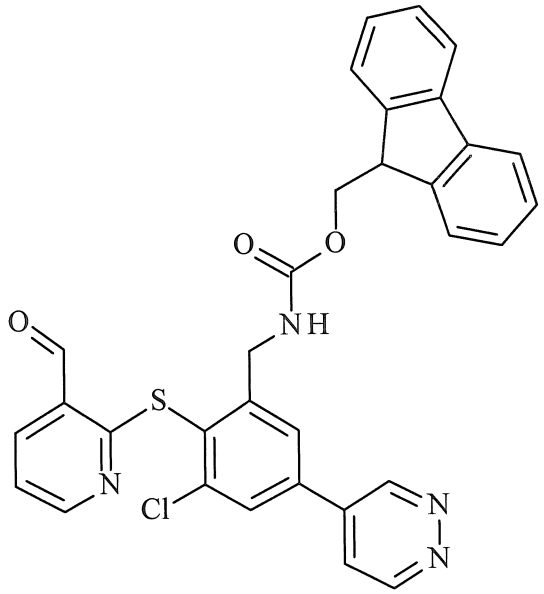
Thêm Fmoc-OSU (415,7mg, 1,2mmol) trong dioxan (10mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(morpholin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (450mg, 1,2mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 20-60% để tạo ra để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(morpholin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (300mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 588,0 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (888mg, 10,2mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(morpholin-4-yl) phenyl)metyl]carbamat (300mg, 0,51mmol) trong DCM:THF (1:1, 12mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 30-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(morpholin-4-yl)phenyl}metyl)carbamat (160 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 97%. LC-MS: 585,8 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,79 – 2,94 (4H, m), 3,66 (4H, s), 4,12 – 4,23 (3H, m), 4,43 (2H, d, J = 3,9 Hz), 7,27 – 7,41 (7H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,30 – 8,37 (1H, m), 8,37 – 8,44 (1H, m), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 86

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridazin-4-yl) phenyl}metyl)carbamat



Thêm axit (pyridazin-4-yl)boronic (514mg, 2,5mmol), Na_2CO_3 (661mg, 6,4mmol), nước (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g, 2,1mmol) trong dioxan (10mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (240 mg,0,21mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 1-5% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridazin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(400mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 576,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridazin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (400mg, 0,7mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridazin-4-

yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (250mg), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 358,7 $[M+H]^+$

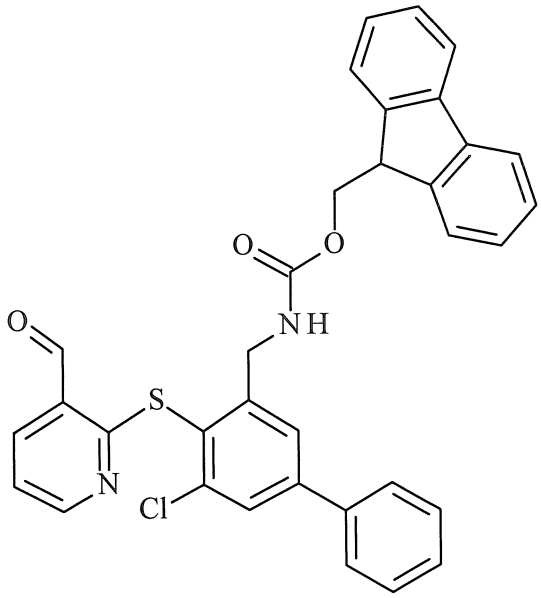
Thêm Fmoc-OSU (235mg, 0,7mmol) trong axetonitril (5mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridazin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (250mg, 0,7mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (5mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridazin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (300mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 581,1 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (900mg, 10,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridazin-4-yl)phenyl) metyl]carbamat (300mg, 0,5mmol) trong DCM/THF(1:1, 10mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 30-80% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridazin-4-yl) phenyl}metyl)carbamat (130mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 95,2%. LC-MS: 578,7 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,34 – 7,45 (4H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,87 (4H, d, J = 6,5 Hz), 8,03 – 8,09 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 3,3 Hz), 9,36 (1H, d, J = 5,1 Hz), 9,69 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 87

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-phenyl phenyl}metyl)carbamat



Thêm axit phenyl boronic (311mg, 2,5mmol), Na_2CO_3 (625mg, 5,9mmol), nước (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g,1,9mmol) trong toluen (10mL) và được khử khí trong 15 phút trong môi trường argon. Sau đó, vào dung dịch này thêm $Pd(PPh_3)_4$ (114mg, 0,1mmol) và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit,rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-phenylphenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g) dưới dạng chất lỏng dính không màu. LC-MS: 575,3 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-phenylphenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(1,2g, 2,1mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-phenylphenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (800mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 356,9 $[M+H]^+$

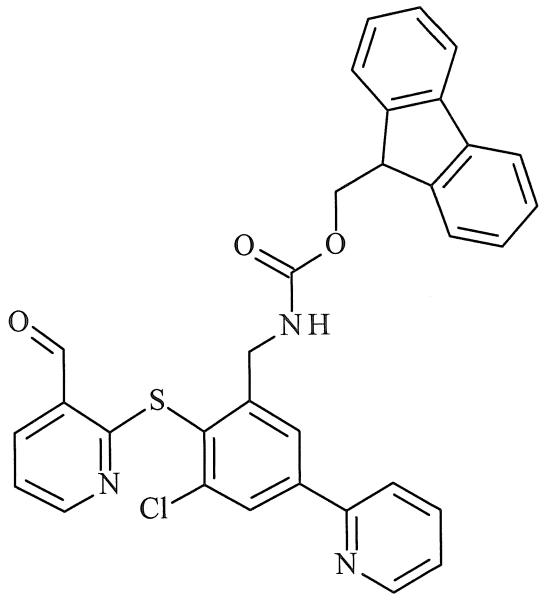
Thêm Fmoc-OSU (685mg, 2,0mmol) trong axetonitril (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-phenylphenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (800mg, 2,0mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-phenylphenyl)metyl]carbamat (1,1g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 579,3 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (3,3g, 38mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-phenylphenyl)metyl] carbamat (1,1g, 1,9 mmol) trong DCM:THF (1:1, 40 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-phenylphenyl}metyl) carbamat (800 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 96%. LC-MS: 577,0 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,16 – 4,24 (1H, m), 4,27 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,36 – 7,42 (3H, m), 7,49 (3H, dt, J = 15,5, 7,1 Hz), 7,70 (5H, dd, J = 23,8, 7,0 Hz), 7,83 – 7,89 (3H, m), 7,92 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 4,6 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 88

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridin-2-yl)phenyl}metyl)carbamat



Thêm 2-(tributylstannyl)pyridin (1,9g, 5,2mmol) và LiCl (44mg, 1,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl} pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, 3,5mmol) trong toluen (20mL) và được khử khí trong môi trường argon trong 10 phút. Sau đó, thêm Pd(PPh3)4 (400mg, 0,34mmol) vào dung dịch này và khối phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó, được lọc qua tấm xelit và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-60% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridin-2-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,4g) dưới dạng chất lỏng dính không màu. LC-MS: 576,2 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (6mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyridin-2-yl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,4g, 2,4mmol) trong MeOH (12mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridin-2-yl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (850mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 357,8 $[M+H]^+$

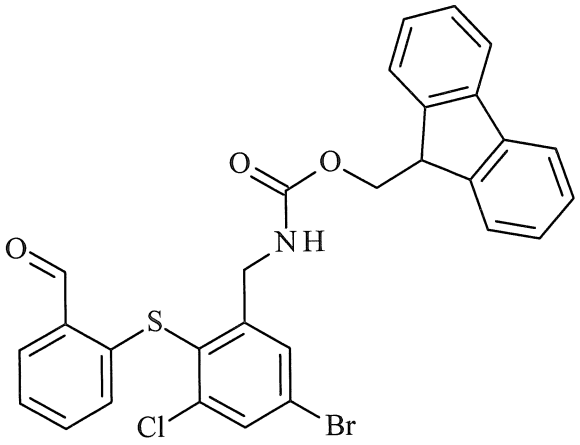
Thêm Fmoc-OSU (727mg, 2,2mmol) trong axetonitril (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của ((2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyridin-2-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (850mg, 2,2mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridin-2-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,2g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 580,2 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (3,6g, 41,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyridin-2-yl)phenyl) metyl]carbamat (1,2g, 2,1mmol) trong DCM:THF (1:1, 40 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyridin-2-yl)phenyl}metyl)-carbamat (800mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 98,0%. LC-MS: 578,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,24 – 4,30 (3H, m), 4,33 – 4,39 (2H, m), 7,27 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,35 – 7,49 (4H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,96 (2H, dd, J = 10,0, 2,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,16 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,34 – 8,42 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 89

(9H-fluoren-9-yl)metyl 5-bromo-3-clo-2-((2-formylphenyl)thio) benzylcarbamat



Thêm từng giọt (10 phút) n-butyllithi, 1,6 M trong hexan (24,8 ml, 39,7 mmol, đương lượng: 1,04) vào dung dịch của diisopropylamin (4,02 g, 5,66 ml, 39,7 mmol, đương lượng: 1,04) trong THF (28 ml) ở -20°C và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp này đã được làm lạnh xuống -78°C, tiếp theo là thêm từng giọt (20 phút) 4-bromo-2-clo-1-flobenzen (8 g, 38,2 mmol, đương lượng: 1) và huyền phù màu vàng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 45 phút. Sau đó, thêm từng giọt (5 phút - tỏa nhiệt) N,N-dimetylformamit (4,19 g, 4,44 ml, 57,3 mmol, đương lượng: 1,5), bể làm lạnh được tháo ra và hỗn hợp này được để ấm đến -20°C để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Ở -20°C dung dịch trong được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (80 ml) và được chiết bằng TBME (80 ml). Lớp nước này được chiết một lần nữa bằng TBME (40 ml). Các lớp chất hữu cơ được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn (9,03 g, 100%) được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel) để tạo ra 5-bromo-3-clo-2-flobenzaldehyt (6,88 g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

GC-MS: m/z = 236,9 (M + H)+ (khối một đồng vị 235,90)

Thêm metyl 2-mercaptobenzoat (867 mg, 709 µl, 5 mmol, đương lượng: 1), tiếp theo là kali cacbonat (691 mg, 5 mmol, đương lượng: 1) vào dung dịch của 5-bromo-3-clo-2-flobenzaldehyt (1,19 g, 5 mmol, đương lượng: 1) trong DMF (12 ml) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 5 phút để tạo ra sự chuyển hóa gần như hoàn toàn. Sau tổng cộng 30 phút, huyền phù đặc được dừng bằng nước (25 ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 25 ml). Các lớp chất hữu cơ này - chứa chất rắn - được thu gom, chất rắn này được lọc, rửa bằng etyl axetat (2 x 6 ml) và được làm khô trong HV để tạo ra metyl 2-((4-

bromo-2-clo-6-formylphenyl)thio)benzoat (1,5 g, 3,89 mmol, hiệu suất 77,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

GC-MS: m/z = 325,9 (M + H - HCOOMe)+ đối với khối một đồng vị 383,92 đối với P1

Thêm titan (IV) etoxit (4,23 g, 3,84 ml, 18,5 mmol, đương lượng: 5) vào huyền phù của metyl 2-((4-bromo-2-clo-6-formylphenyl)thio)benzoat (1,43 g, 3,71 mmol, đương lượng: 1) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (449 mg, 3,71 mmol, đương lượng: 1) trong THF (16 ml) để tạo ra dung dịch trong màu vàng, tiếp theo là gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ để tạo ra sự chuyển hóa gần như hoàn toàn. Sau tổng cộng 3 giờ, dung dịch trong màu vàng đã được để nguội xuống 22°C và được dừng bằng dung dịch NaCl bão hòa (20 ml). Hỗn hợp này được lọc qua dicalit và rửa bằng etyl axetat (2 x 20 ml). Phần dịch lọc này được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra (E)-metyl 2-((4-bromo-2-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-6-clophenyl)thio) benzoat (1,73 g, 3,54 mmol, hiệu suất 95,4%) (1,73 g, hiệu suất 95%) dưới dạng bọt màu vàng nhạt.

NMR: hỗn hợp của etyl- và metyl-este P2/P1 khoảng 3:2 --> hiệu suất cần được hiệu chỉnh (khoảng 94%)

LC-MS: m/z = 488,0 và 490,0 (M + H)+ đối với P1 và đỉnh chính thứ hai có 502,0 và 504,0 (M + H)+ đối với P2

Thêm LiBH4 (748 mg, 34,3 mmol, đương lượng: 10) vào dung dịch của (E)-metyl 2-((4-bromo-2-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-6-clophenyl)thio)benzoat (1,679 g, 3,43 mmol, đương lượng: 1) trong THF (17 ml) ở 22°C trong khi màu chuyển ngay thành màu xanh lá cây đậm và nhiệt độ tăng lên đến 31°C. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút đến 22°C để tạo ra sự khử gần như hoàn toàn liên kết đôi, nhưng vẫn còn este. Trong khi hỗn hợp phản ứng màu vàng được làm ấm đến 50°C và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong tổng cộng 20 giờ: sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được để nguội xuống 22°C, được dừng từng giọt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 ml) và được chiết hoàn toàn bằng EtOAc (1 x 50 ml). Lớp chất hữu cơ này được rửa bằng NaCl bão hòa (50 ml), được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra 1,53 g (hiệu suất 96%) sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; được tạo huyền phù trong 3 ml DCM, chất rắn được lọc ra, rửa bằng DCM (1 x

2 ml) và hỗn hợp của Hep/EtOAc-4:1 (2 x 4 ml), được làm khô trong HV để tạo ra hợp chất P-1.1 (811 mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. NMR: OK, nhưng chứa các tín hiệu boran; LC-MS: m/z = 462,0 (M + H)+ để phá hủy phức boran P-1.1 đã được hòa tan trong THF /EtOAc 2:5 (70 ml) và được chiết bằng KH_2PO_4 5% (75 ml - pH 5) và NaCl bão hòa (75 ml); lớp hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra N-(5-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (P-1.1 = 766 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. NMR: OK; LC-MS: m/z = 462,1 $(M + H)^+$. Phần dịch lọc thu được trước đây được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silica gel, 40 g, EtOAc trong heptan 30% đến 90%, sau đó, MeOH trong DCM 9%) để tạo ra sản phẩm thêm nữa P-1.2 (363 mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. NMR: OK - tinh khiết; LC-MS: m/z = 462,0 (M + H)+ đối với khối một đồng vị 460,99 Lưu ý: tổng sản lượng của sản phẩm tinh khiết: P-1.1 + P-1.2 = 1,129 g = 71%.

Thêm HCl 4 M trong dioxan (1,78 ml, 7,13 mmol, đương lượng: 10), vào huyền phù của N-(5-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (330 mg, 713 µmol, đương lượng: 1) trong metanol (3,3 ml) ở 0°C được để ấm đến 22°C, chất này này được hòa tan hoàn toàn và nó được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 30 phút để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm và được làm khô trong HV để tạo ra (2-((2-(aminometyl)-4-bromo-6-clophenyl)thio)-phenyl)metanol hydroclorua. (334 mg, hiệu suất 119%) chất rắn màu trắng nhạt.

LC-MS: m/z = 358,0 (M + H)+ (amin tự do MW 358,68; 356,96 đối với khối một đồng vị)

Thêm pyridin (214 mg, 219 µl, 2,7 mmol, đương lượng: 4), tiếp theo là huyền phù của (9H-fluoren-9-yl)metyl (2,5-dioxopyrolidin-1-yl) cacbonat (239 mg, 709 µmol, đương lượng: 1,05) trong metanol (3 ml) vào dung dịch của (2-((2-(aminometyl)-4-bromo-6-clophenyl)thio)phenyl)metanol hydroclorua (267 mg, 676 µmol, đương lượng: 1) trong metanol (15 ml) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 1 giờ, nhưng vẫn nhìn thấy educt. Sau tổng cộng 16 giờ chất rắn đã được kết tủa thêm và sự chuyển hóa gần như hoàn toàn. Chất rắn này được lọc ra, rửa bằng metanol (2 x 3 ml) và được làm khô trong chân

không cao để tạo ra (9H-fluoren-9-yl)metyl 5-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)-phenyl)thio)benzylcarbamat (230 mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 562,0 $(M + H - H2O)^+$ đối với khối một đồng vị 579,03

Thêm mangan dioxit (614 mg, 7,06 mmol, đương lượng: 20) vào dung dịch của (9H-fluoren-9-yl)metyl 5-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)benzylcarbamat (205 mg, 353 µmol, đương lượng: 1) trong THF (7 ml) và DCM (7 ml) (được làm ấm nhẹ để hòa tan tất cả chất rắn) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 3 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc (0,45 RC thiết bị lọc bằng xy lanh), rửa bằng THF/DCM 1:1 (2 x 2 ml) và phần dịch lọc này được làm bay hơi để tạo ra 193 mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tạo huyền phù trong 6 ml DCM/MeOH 1:1, chất rắn này được lọc ra và rửa bằng MeOH (1 x 2 ml) và DCM (1 x 2 ml), được làm khô trong HV để tạo ra hợp chất ở đề mục này (99 mg, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

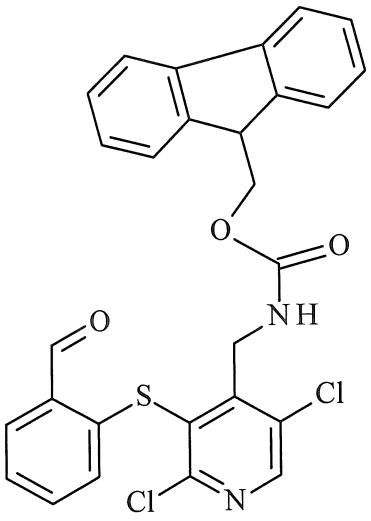
Phần dịch lọc được cô (DCM được loại bỏ) và huyền phù tạo ra một lần nữa được lọc. Chất rắn này được rửa bằng MeOH (2 x 2 ml), được làm khô trong HV để tạo ra hợp chất ở đề mục này (60 mg, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 560,0 (M + H - H2O)+ đối với khối một đồng vị 577,01 (ion hóa yếu đối với khối phân tử; tín hiệu chính đối với cation benzyl sau khi mất nước) hiệu suất tổng cộng: 159 mg = 78%

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,26 (s, 1 H), 7,86 (br d,J=7,4 Hz, 1 H), 7,76 (br d,J=7,5 Hz, 3 H), 7,70 (d,J=2,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1 H), 7,52 (br d,J=7,3 Hz, 2 H), 7,28 - 7,45 (m, 8 H), 6,56 (br d,J=8,0 Hz, 1 H), 5,16 - 5,26 (m, 1 H), 4,48 (br d, J=6,3 Hz, 2H), 4,38 (br d, J=6,7 Hz, 2 H), 4,16 (br t,J=6,9 Hz, 1 H).

Chất trung gian 90

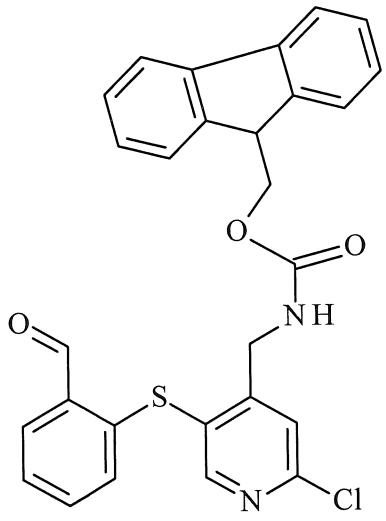
(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((2,5-diclo-3-((2-formylphenyl)thio)pyridin-4-yl)metyl)-carbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 68 bắt đầu từ 2,3,5-tricloisonicotinaldehyt và metyl 2-mercaptobenzoat. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7 g). ^{1}H NMR (300MHz, CLOFORM-d) δ = 10,27 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,53 - 7,28 (m, 8H), 6,56 (br d, *J*=7,5 Hz, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,76 (br d, *J*=6,0 Hz, 2H), 4,30 (br d, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,10 (br s, 1H)

Chất trung gian 91

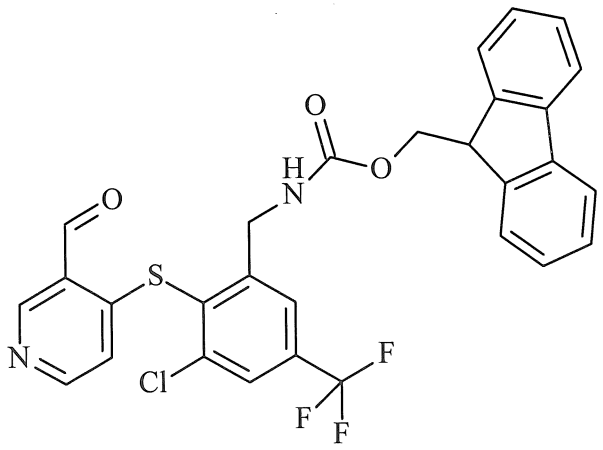
(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((2-clo-5-((2-formylphenyl)thio)pyridin-4-yl)metyl)carbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 68 bắt đầu từ 2-clo-5-floisonicotinaldehyt và metyl 2-mercaptobenzoat. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (220 mg). MS ESI (m/z): 501,2 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 92

(9H-Fluoren-9-yl)metyl 3-clo-2-((3-formylpyridin-4-yl)thio)-5-(triflometyl)benzyl-carbamat



Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,675 g, 22,07 mmol) và $Ti(OEt)_4$ (23,3 ml, 110,35 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 3-clo-2-flo-5-(triflometyl)benzaldehyt (5 g, 22,07 mmol) trong THF (100 ml) và được gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối, thêm etyl axetat và lọc. Các lớp được tách ra và lớp nước này được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0-5%) làm dung môi rửa giải để tạo ra N-[(1Z)-[3-clo-2-flo-5-(triflometyl)phenyl]-metyliden]-2-metyl propan-2-sulfinamit (5,54 g, hiệu suất 76,13%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. LC-MS: 330,1$[M+H]^+$.

Thêm $MgSO_4$ (4 g) vào huyền phù của Na_2S. xH_2O (0,473 g, 6,07 mmol) trong DMA (30 ml) và được gia nhiệt ở 105°C trong 1 giờ. Sau đó, thêm N-[(1Z)-[3-clo-2-flo-5-(triflometyl)phenyl]metyliden]-2-metyl propan-2-sulfinamit (1 g, 3,03 mmol) trong DMA (2 ml), $MgSO_4$ (0,2 g) vào hỗn hợp phản ứng này ở cùng nhiệt độ và tiếp tục gia nhiệt

trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 0°C, thêm từ từ Ac_2O (1,2 ml, 6,07 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được dừng bằng nước (50 ml) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế (được thu gom với mẻ tương đương khác nữa) bằng cách chạy sắc ký silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-6%) làm dung môi rửa giải để tạo ra N-[(1Z)-[2-(axetylsulfanyl)-3-clo-5-(triflometyl) phenyl]metyliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,12 g, hiệu suất 48%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. LC-MS: 385,7 $[M+H]^+$.

Dung dịch của N-[(1Z)-[2-(axetylsulfanyl)-3-clo-5-(triflometyl)phenyl]metyliden]-2-metyl propan-2-sulfinamit (160 mg, 0,42 mmol) trong THF (5 ml) đã được khử khí bằng argon và sau đó, thêm DTT (64 mg, 0,42 mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, thêm từng giọt $NaBH_4$ (156,9 mg, 4,15 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và được khuấy ở nhiệt độ cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được dừng bằng nước (đã được khử khí bằng argon) và được chiết bằng etyl axetat (đã được khử khí bằng argon) ở 0°C. Lớp chất hữu cơ này được tách ra, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không (tất cả các quy trình được thực hiện trong môi trường argon) để tạo ra N-{[3-clo-2-sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl}-2-metyl propan-2-sulfinamit (130 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LC-MS: 344,2 $[M-H]^-$.

Thêm DTT (44,6 mg, 0,29 mmol), 4-clopyridin-3-carbaldehyt (49,1mg, 0,35mmol), DIPEA (0,2 ml, 1,16 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-{[3-clo-2-sulfanyl-5-(triflometyl)phenyl]metyl}-2-metylpropan-2-sulfinamit (thô, 100 mg, 0,29 mmol) trong dioxan (đã được khử khí bằng argon, 3ml) và được làm sạch bằng argon. Sau đó, thêm xantphos (16,7 mg, 0,03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,2 mg, 0,01 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, một lần nữa được làm sạch bằng argon và được gia nhiệt ở 110°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước (20 ml) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-50%) làm dung môi rửa giải để tạo ra N-({3-clo-2-

[(3-formylpyridin-4-yl)sulfanyl]-5-(triflometyl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (61 mg, hiệu suất 42%, qua 2 bước) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 451,02 $[M+H]^+$.

Thêm $NaBH_4$ (88,1 mg, 2,33 mmol) từng giọt vào dung dịch đã được khuấy của N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-4-yl)sulfanyl]-5-(triflometyl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (700 mg, 1,55 mmol) trong THF (10 ml) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (15 ml) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-(triflometyl)phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (685 mg, thô) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 452,8 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4N trong dioxan (20 ml) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-(triflometyl) phenyl)metyl]-2-metyl propan-2-sulfinamit (thô, 680 mg, 1,5 mmol) trong MeOH (10 ml), ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra (4-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl)phenyl] sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (566 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 348,6 $[M+H]^+$.

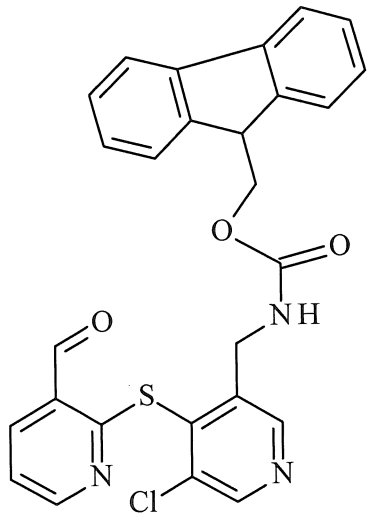
Thêm Fmoc-OSu (490,3 mg, 1,45 mmol) trong axetonitril (25 ml) vào huyền phù đã được khuấy của (4-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(triflometyl) phenyl] sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (thô, 560 mg, 1,45 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (15 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (25 ml) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-80%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-(triflometyl)phenyl)metyl]carbamat (305 mg, hiệu suất 49% trong 3 bước). LC-MS: 570,6 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (624,2 mg, 7,18 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-(triflometyl)phenyl) metyl]carbamat (410 mg, 0,72 mmol) trong DCM (10 ml) và THF (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-20%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-4-yl)sulfanyl]-5-(triflometyl) phenyl} metyl) carbamat (151 mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 569,2 $[M+H]^+$.

1H NMR: (400 MHz, Cloform-*d*) δ 4,11-4,21 (1H, m), 4,40 (2H, d, J = 6,8Hz), 4,48-4,55 (2H, m), 5,24 (1H, ddt, J = 6,1, 3,5, 1,0Hz), 6,36-6,44 (1H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 7,39 (2H, t, J = 6,6Hz), 7,48- 7,56 (2H, m), 7,71-7,77 (3H, m), 7,80 (1H, s), 8,35-8,44 (1H, m), 8,94 (1H, s), 10,24 (1H, s).

Chất trung gian 93

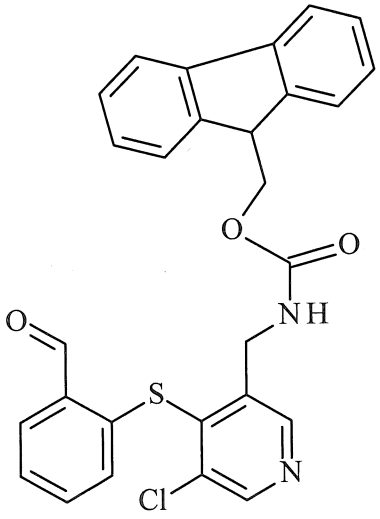
(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((5-clo-4-((3-formylpyridin-2-yl)thio)pyridin-3-yl)metyl)carbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 78 bắt đầu từ 4,5-diclonicotinaldehyt và axit 2-mercaptonicotinic. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu vàng nhạt (151 mg). MS ESI (m/z): 502,1 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 94

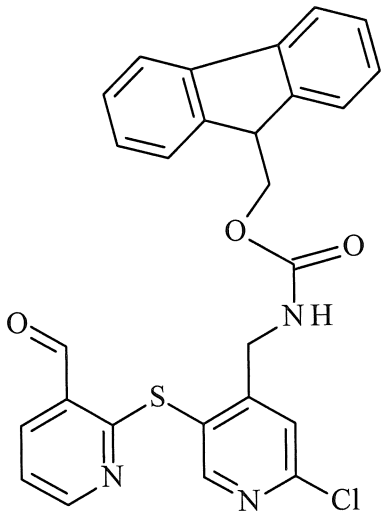
(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((5-clo-4-((2-formylphenyl)thio)pyridin-3-yl)metyl) carbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 77 bắt đầu từ 4,5-diclonicotinaldehyt và metyl 2-mercaptobenzoat. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu vàng nhạt (361 mg). MS ESI (m/z): 501,1 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 95

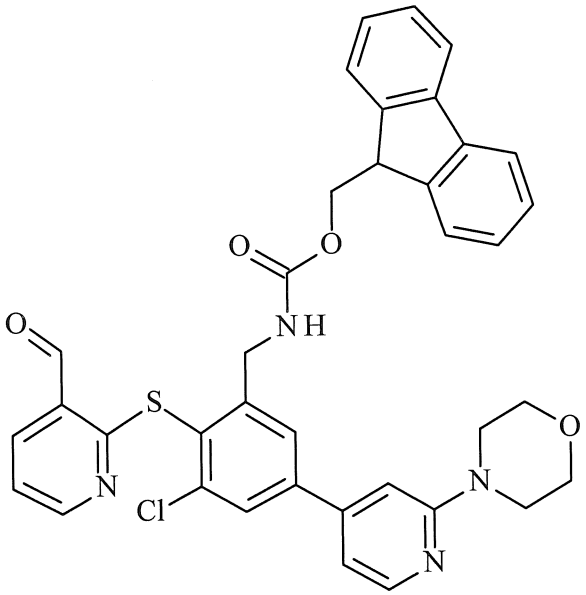
(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((2-clo-5-((3-formylpyridin-2-yl)thio)pyridin-4-yl)metyl)carbamat



Hỗn hợp của axit 2-mercaptonicotinic (2,5 g, 16,1 mmol, đương lượng: 1) và Na_2CO_3 (5,12 g, 48,3 mmol, đương lượng: 3) trong DMSO (53,7 ml) trong bình áp suất đã được sục khí argon. Sau đó, thêm 2-clo-5-floisonicotinaldehyt (2,57 g, 1,79 ml, 16,1 mmol, đương lượng: 1), ống này được đậy kín và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó, thêm từ từ dimetyl sulfat (6,1 g, 4,62 ml, 48,3 mmol, đương lượng: 3) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, thêm từ từ dung dịch nước amoniac 25% (4,5 g, 5 ml, 66,1 mmol, đương lượng: 4,1) và 5 ml nước ở nhiệt độ tối đa là 24°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng heptan/ etyl axetat dưới dạng chất rửa giải. Metyl 2-((6-clo-4-formylpyridin-3-yl)thio)nicotinat thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (848 mg). MS ESI (m/z): 309,0 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 96

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-[2-(morpholin-4-yl) pyridin-4-yl] phenyl} metyl)carbamat



Thêm 4-[4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]morpholin (905mg, 3,12mmol), Na_2CO_3 (827mg, 7,8mmol), nước (5 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(1,5g, 2,6mmol) trong dioxan (10 mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (300mg, 0,26mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (SiO_2; cỡ rây 100-200; 50-90% EtOAc/Hexan) để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy] metyl} pyridin-2-yl) sulfanyl]-3-clo-5-[2-(morpholin-4-yl) pyridin-4-yl] phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,1g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 661,5 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl) oxy] metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-[2-(morpholin-4-yl) pyridin-4-yl]phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,1g, 1,7mmol) trong MeOH (20 mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(amino metyl)-6-clo-4-[2-(morpholin-4-yl) pyridin-4-yl] phenyl] sulfanyl} pyridin-3-yl) metanol hydroclorua (900mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 443,2 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSU (0,667g, 1,98mmol) trong dioxan (15 mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(amino metyl)-6-clo-4-[2-(morpholin-4-yl) pyridin-4-yl] phenyl] sulfanyl} pyridin-3-yl) metanol hydroclorua (900mg,1,98mmol) trong 5% $NaHCO_3$ (15 mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol 10% trong diclometan. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]

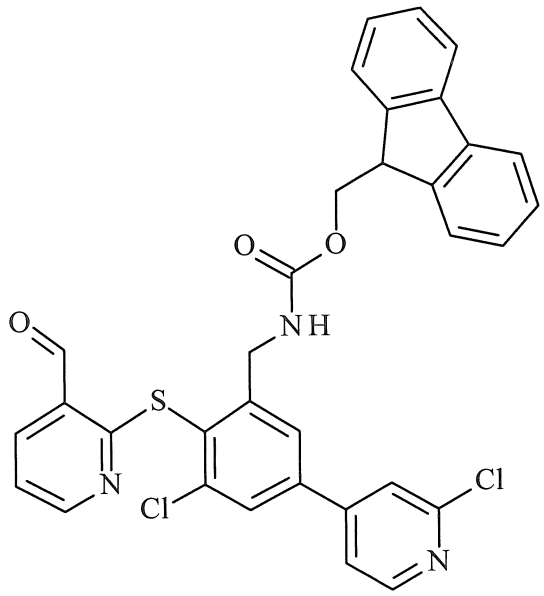
phenyl)metyl]carbamat (1,0g) dưới dạng chất rắn dính, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 665,3 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (2,62g, 30,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-[2-(morpholin-4-yl) pyridin-4-yl]phenyl)metyl]carbamat trong DCM:THF (1:1, 20 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (SiO_2; cỡ rây 100-200; 40-70% EtOAc/Hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]phenyl}metyl)carbamat (290mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 88,5%. LC-MS: 663,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,53 (4H, s), 3,69 (4H, s), 4,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,26 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,13 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,67 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,73 (1H, s), 7,88 (3H, d, J = 7,5 Hz), 7,99 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,43 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 97

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-clopyridin-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl] phenyl] metyl}carbamat



Thêm axit (2-clopyridin-4-yl)boronic (818 mg, 5,2mmol), Na_2CO_3 (1,4g,13mmol), nước (10 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,5g, 4,3mmol) trong dioxan (20 mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (501mg,0,43mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột silic oxit (SiO_2; cỡ rây 100-200; 50-90% EtOAC/Hexan) để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-clopyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,8g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 609,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (15 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-clopyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,8g, 4,6mmol) trong MeOH (30 mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-clopyridin-4-yl) phenyl] sulfanyl} pyridin-3-yl) metanol hydroclorua (1,5g) dưới dạng chất rắn dính màu

trắng nhạt, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 392,2 $[M+H]^+$.

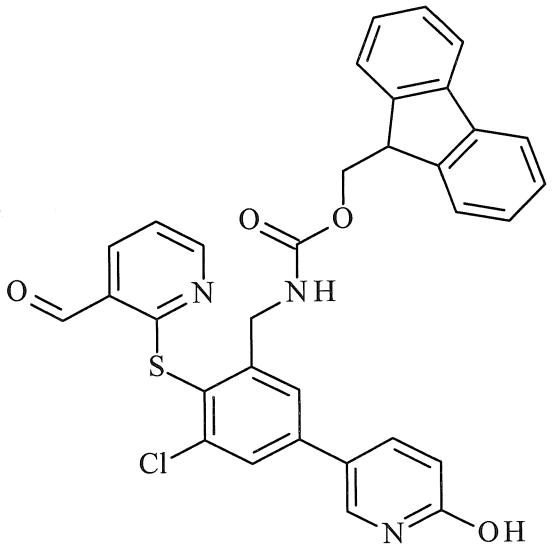
Thêm Fmoc-OSU (1,3g, 3,8mmol) trong dioxan (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-clopyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,5g, 3,8mmol) trong 5% $NaHCO_3$ (20 mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-clopyridin-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-phenyl]metyl}carbamat (2,7g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 614,3 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (7,66g, 88,1mmol) vào dung dịch đã được khuấy 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-clopyridin-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl] metyl}carbamat trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (SiO_2; cỡ rây 100-200; 40-80% EtOAc/Hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-clopyridin-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl]metyl}carbamat (1,5g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 96,46%. LC-MS: 612,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,19 – 4,37 (5H, m), 7,27 (2H, t, J = 7,36 Hz), 7,36-7,39 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,81 (3H, m), 7,88 (2H, d, J = 7,21 Hz), 7,94 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,31 Hz), 8,34 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 5,12 Hz), 10,21 (1H, s)

Chất trung gian 98

9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(6-hydroxypyridin-3-yl) phenyl}metyl)carbamat



Dung dịch của *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,5 g, 4,3 mmol), axit (6-hydroxypyridin-3-yl)boronic (0,79g, 5,6mmol) và natri cacbonat (1,38g, 13 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (5 mL) trong ống kín đã được khử khí bằng argon trong 10 phút và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,25g, 0,22mmol). Hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp thô này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulphat, được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 70%) để tạo ra *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy] metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,0g) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam. LC-MS: 592,1 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M/dioxan (10 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,0g, 1,69mmol) trong MeOH (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (50 mL x 2) để tạo ra 5-(3-clo-5-etyl-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)-pyridin-2-ol hydroclorua (1,0g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 373,8 $[M+H]^+$.

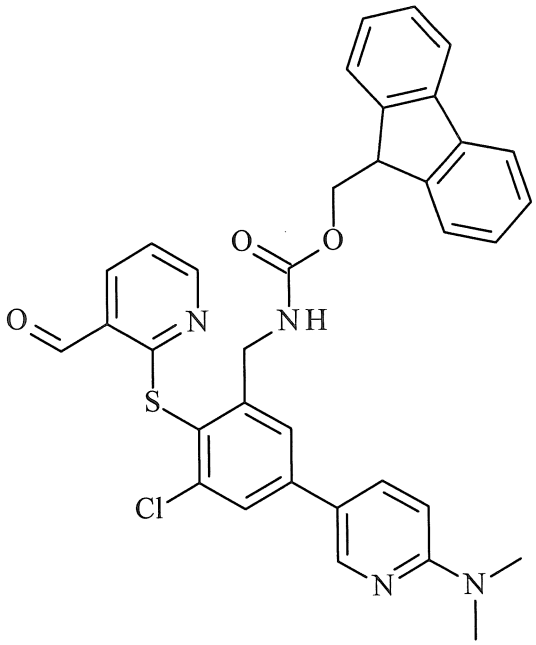
Thêm từng giọt dung dịch $NaHCO_3$ 5% (20 mL), tiếp theo là Fmoc-OSu (0,9g, 2,69mmol) trong CH_3CN (10 mL) vào dung dịch đã được khuấy của 5-(3-clo-5-etyl-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl) pyridin-2-ol hydroclorua (1,0g, 2,69mmol) trong CH_3CN (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50,0 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối (3 x 20mL), được làm khô bằng natri sulphat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,0g) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 593,8 $[M+H]^+$

Thêm từng phần Dess-Martin periodinan (1,28g, 3,02mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,2g) trong DCM (30mL). Sau đó, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat (2 x 50mL), làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô tạo ra được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 70%) để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(6-hydroxypyridin-3-yl)phenyl} metyl)carbamat (0,25g) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam có độ tinh khiết LCMS là 92%. LC-MS: 594,3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,21 (1H, d, J=6,1 Hz), 4,26 (2H, d, J=6,7 Hz), 4,32 (2H, d, J=5,8 Hz), 6,45 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,28 (2H, t, J=7,4 Hz), 7,34 – 7,44 (3H, m), 7,57 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,67 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,78 – 7,92 (7H, m), 8,36 (1H, dd, J=7,6, 1,7 Hz), 8,43 (1H, dd, J=4,7, 1,7 Hz), 10,20 (1H, s), 12,04 (1H, s)

Chất trung gian 99

9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-5-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl]phenyl}metyl)carbamat



Dung dịch của *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,5g, 4,33mmol), axit [6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]boronic (0,93g, 5,63mmol) và natri cacbonat (1,38g, 13mmol) trong 1, 4-dioxan (20 mL) và nước (5 mL) đã được khử khí bằng argon trong 10 phút và thêm Pd $(PPh_3)_4$ (0,25g, 0,22mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (100mL x 2). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 80%) để tạo ra *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,85g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 618,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (8,0 mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,85g, 1,4mmol) trong MeOH (20 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (50mL x 2) để tạo ra [2-({2-clo-4-[6-(dimetylamino) pyridin-3-yl]-6-

etylphenyl}sulfanyl)pyridin-3-yl]metanol hydroclorua (1,0g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 400,8 $[M+H]^+$

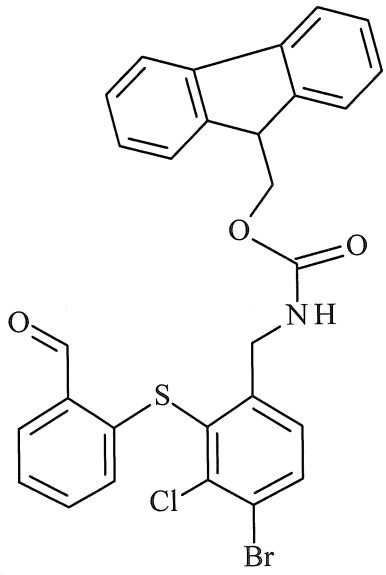
Thêm $NaHCO_3$ 5% (20 mL), tiếp theo là Fmoc-OSu (0,84g, 2,5mmol) trong CH_3CN (30 mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-({2-clo-4-[6-(dimetylamino) pyridin-3-yl]-6-etylphenyl}sulfanyl)pyridin-3-yl]metanol hydroclorua (1,0g, thô, 2,5mmol) trong CH_3CN (20,0 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50mL) và đã được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối (3 x 20mL), được làm khô bằng natri sulphat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-5-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl}metyl) carbamat (1,1g) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 623,3 $[M+H]^+$

Thêm Dess-Martin periodinan (1,12g, 2,65mmol) từng phần vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-5-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl}metyl)carbamat (1,1g) trong DCM (30mL) và sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat (2 x 50mL), làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng combiflash (MeOH trong DCM 2%) để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-5-[6-(dimetylamino)pyridin-3-yl]-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-phenyl}metyl)carbamat (0,35g) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam có độ tinh khiết LCMS là 91%. LC-MS: 621,2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,10 (6H, s), 4,22 (1H, d, J=6,1 Hz), 4,27 (2H, d, J=6,6 Hz), 4,33 (2H, d, J=5,9 Hz), 7,29 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,33 – 7,46 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,88 (4H, d, J=8,1 Hz), 8,37 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,45 (1H, dd, J=4,6, 1,6 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,2 Hz), 10,21 (1H, s)

Chất trung gian 100

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[4-bromo-3-clo-2-(2-formylphenyl)sulfanyl-phenyl] metyl]carbamat



Thêm từng giọt (5 phút) n-butyllithi, 1,6 M trong hexan (31 ml, 49,7 mmol, đương lượng: 1,04) vào dung dịch đã được khuấy bằng cơ học của diisopropylamin (5,02 g, 7,08 ml, 49,7 mmol, đương lượng: 1,04) trong THF (35 ml) ở -20°C và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp này đã được làm lạnh xuống -78°C, tiếp theo là thêm từng giọt (20 phút) dung dịch của 1-bromo-2-clo-3-flobenzen (10 g, 47,7 mmol, đương lượng: 1) trong THF (10 ml) và huyền phù màu vàng đặc này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 60 phút. Sau đó, thêm từng giọt (5 phút - tỏa nhiệt) N,N-dimetylformamit (5,23 g, 5,55 ml, 71,6 mmol, đương lượng: 1,5), bể làm lạnh được tháo ra và hỗn hợp này được để ấm đến -20°C để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Ở -20°C dung dịch trong màu vàng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 ml) và được chiết bằng TBME (100 ml). Lớp nước này được chiết một lần nữa bằng TBME (50 ml). Các lớp chất hữu cơ được làm khô và làm bay hơi chỉ ở 50 mbar trong thời gian ngắn. Phần cặn màu vàng đã được hòa tan trong heptan/etyl axetat 10:1 (khoảng 30 ml) ở 55°C, cô xuống còn 1/3 và được khuấy đến 22°C trong khi sự kết tính bắt đầu. Sau 30 phút, huyền phù này được làm lạnh xuống 0°C trong 30 phút, chất rắn này được lọc ra, rửa bằng heptan (2 x 15 ml) và được làm khô (chỉ thời gian ngắn) để tạo ra 4-bromo-3-clo-2-flobenzaldehyt (5,27 g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Phần dịch lọc này được làm bay hơi và được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 70 g, được hấp phụ trên chất hấp phụ isolute HM-N, EtOAc trong heptan, 0% đến 5%) để tạo ra hợp chất khác (4,073 g, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

GC-MS: m/z = 235,9 M. + (khối một đồng vị 235,90)

Thêm kali cacbonat (2,37 g, 17,2 mmol, đương lượng: 1), tiếp theo là metyl 2-mercaptobenzoat (2,98 g, 2,43 ml, 17,2 mmol, đương lượng: 1) (nhiệt độ bên trong tăng lên đến 24°C, làm mát bằng bể nước) vào dung dịch của 4-bromo-3-clo-2-flobenzaldehyt (4,073 g, 17,2 mmol, đương lượng: 1) trong DMF (41 ml) ở 22°C và được khuấy trong 1 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Nhũ tương màu vàng được dừng bằng nước (100 ml - tỏa nhiệt) và được chiết bằng etyl axetat (100 ml), nhưng không tách pha. Thêm 5 g natri clorua để tạo ra sự tách các lớp. Lớp nước này được chiết bằng etyl axetat (1 x 50 ml). Các lớp chất hữu cơ này được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (1 x 50 ml), được làm khô và được làm bay hơi. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 330 g, được hấp phụ trên 10 g Isolute HM-N, EtOAc trong heptan 0% đến 10% đến 20% đến 40%) để tạo ra metyl 2-((3-bromo-2-clo-6-formylphenyl)thio) benzoat (2,546 g, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS: m/z = 385,0 (M + H)+ (khối một đồng vị 383,92)

Thêm titan (IV) etoxit (7,33 g, 6,67 ml, 32,2 mmol, đương lượng: 5) vào dung dịch vẩn đục của metyl 2-((3-bromo-2-clo-6-formylphenyl)thio)benzoat (2,48 g, 6,43 mmol, đương lượng: 1) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (779 mg, 6,43 mmol, đương lượng: 1) trong THF (28 ml) ở 22°C để tạo ra dung dịch trong màu vàng, tiếp theo là gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Dung dịch màu vàng nhạt vẩn đục đã được để nguội xuống 22°C và được dừng bằng dung dịch NaCl bão hòa (30 ml) để tạo ra huyền phù đặc. Hỗn hợp này được lọc qua dicalit và rửa bằng etyl axetat (2 x 30 ml). Phần dịch lọc này (hệ 1 pha) được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra hỗn hợp của (E)-metyl 2-((3-bromo-6-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-2-clophenyl)thio)benzoat và (E)-etyl 2-((3-bromo-6-(((tert-

butylsulfinyl)imino)metyl)-2-clophenyl)thio)benzoat (3,04 g, 6,22 mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

NMR: hỗn hợp của metyl- và etyl-este, tỷ lệ khoảng 3:1

LC-MS: m/z = 488,0 (M + H)+ đối với metyl este (MW 486,97 đối với khối một đồng vị) và 502,0 (M + H)+ đối với etyl este

Thêm lithi bohydrua (1,35 g, 62,2 mmol, đương lượng: 10) vào dung dịch của (E)-metyl 2-((3-bromo-6-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-2-clophenyl)thio)benzoat (3,04 g, 6,22 mmol, đương lượng: 1, 3:1 hỗn hợp của các este metyl và etyl) trong THF (60 ml) ở 22°C trong một phần trong điều kiện làm lạnh bằng bể nước trong khi màu chuyển đổi ngay thành màu xanh lá cây đậm và nhiệt độ bên trong tăng lên đến 31°C. Sau khi khử màu (5 phút) hỗn hợp này được làm ấm đến 50°C và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này đã được để nguội xuống 22°C, được dừng từng giọt (sủi bọt và tỏa nhiệt - làm lạnh bằng bể nước đá) bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 ml) và được chiết hoàn toàn bằng etyl axetat (1 x 50 ml). Lớp chất hữu cơ này được rửa bằng KH_2PO_4 5% (1 x 50 ml, pH 5 để phá hủy phức boran) và NaCl bão hòa (1 x 50 ml), được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn đã được hòa tan trong 50 ml etyl axetat trong điều kiện hồi lưu, được để nguội xuống 22°C trong khi thêm 50 ml heptan trong một phần. Dung dịch này được khuấy trong 30 phút ở 22°C trong khi sự kết tinh bắt đầu. Sau đó, để nguội xuống 5°C và khuấy trong 30 phút, chất rắn này được lọc ra, rửa bằng EtOAc/Hep 1:1 (1 x 20 ml) và pentan (1 x 20 ml) và được làm khô trong HV để tạo ra N-(4-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,296 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 484,0 (M + Na)+ (khối một đồng vị 460,99)

Thêm HCl, 4 M trong dioxan (8,1 ml, 32,4 mmol, đương lượng: 10) vào huyền phù của N-(4-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)benzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,5 g, 3,24 mmol, đương lượng: 1) trong metanol (15 ml) ở 0°C được để ấm đến 22°C trong khi chất rắn hòa tan hoàn toàn và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 60 phút để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm và

được làm khô trong HV để tạo ra (2-((6-(aminometyl)-3-bromo-2-clophenyl)thio) phenyl)metanol hydroclorua (1,56 g, hiệu suất 122%) dưới dạng bọt màu trắng nhạt.

NMR: chứa axit tert-butylsulfinic, không cần tinh chế thêm - được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo

LC-MS: m/z = 358,0 (M + H)+ (khối một đồng vị 356,96)

Thêm ở 22°C pyridin (1,21 g, 1,24 ml, 15,3 mmol, đương lượng: 4), tiếp theo là (9H-fluoren-9-yl)metyl (2,5-dioxopyrolidin-1-yl) cacbonat (1,35 g, 4,01 mmol, đương lượng: 1,05) và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 20 giờ vào dung dịch của (2-((6-(aminometyl)-3-bromo-2-clophenyl)thio)phenyl)metanol hydroclorua (1,51 g, 3,82 mmol, đương lượng: 1) trong metanol (90 ml) trong khi chất rắn đã được kết tủa thêm để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Chất rắn này được lọc ra, rửa bằng metanol/pentan 1:2 (1 x 30 ml), pentan (1 x 30 ml) và được làm khô trong HV để tạo ra (9H-fluoren-9-yl)metyl 4-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio) benzylcarbamat (1,174 g, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 602,0 (M + Na)+ (khối một đồng vị 579,03)

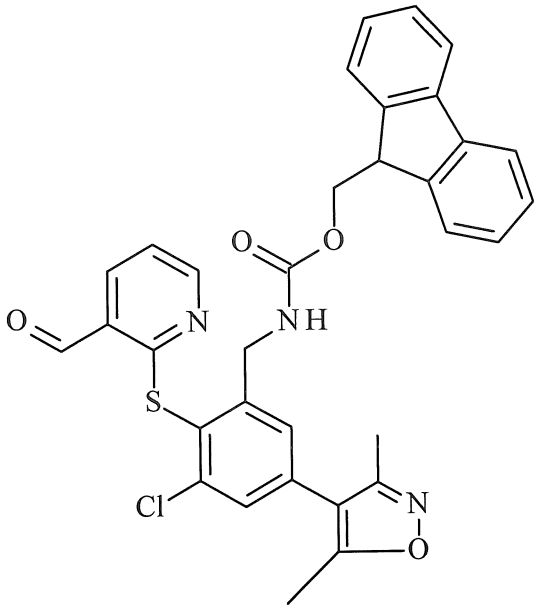
Thêm mangan dioxit (3,34 g, 38,4 mmol, đương lượng: 20) vào dung dịch của (9H-fluoren-9-yl)metyl 4-bromo-3-clo-2-((2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)benzylcarbamat (1,115 g, 1,92 mmol, đương lượng: 1) trong THF (38 ml) và DCM (38 ml) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 3 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc (thiết bị lọc màng), rửa bằng THF/DCM 1:1 (2 x 10 ml) và phần dịch lọc này được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng bọt màu vàng. Phần cặn này đã được hòa tan gần như hoàn toàn trong 15 ml DCM, nhưng sau đó bắt đầu kết tinh trong xy lanh (được san bằng để bơm lên trên cột). Chất rắn này được lọc ra, rửa bằng DCM (2 x 5 ml) và được làm khô để tạo ra 208 mg (= 19%, P1) chất rắn màu trắng. Phần dịch lọc này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 40 g, EtOAc trong heptan 0% đến 100% sau đó, MeOH trong DCM 10%), các phần chiết sản phẩm được thu gom với P1 và tất cả được làm bay hơi và được làm khô trong HV để tạo ra (9H-fluoren-9-yl)metyl 4-bromo-3-clo-2-((2-formylphenyl)thio)benzylcarbamat (0,95 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 560,1 (M + H - H2O)+ (khối một đồng vị 577,01)

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,26 (s, 1 H), 7,86 (br d,*J*=7,1 Hz, 1 H), 7,73 - 7,78 (m, 3 H), 7,51 (br d,*J*=7,5 Hz, 2 H), 7,40 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 6,55 (br d*J*,=7,7 Hz, 1 H), 5,22 (br t,*J*=5,9 Hz, 1 H), 4,45 (br d, *J*=6,3 Hz, 2 H), 4,38 (d,*J*=6,7 Hz, 2 H), 4,15 (t,*J*=6,5 Hz, 2 H)

Chất trung gian 101

9*H*-fluoren-9-ylmethy *N*-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(4-metansulfonylphenyl)phenyl}metyl)carbamat



Dung dịch của *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,5g, 4,33mmol), axit (3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)boronic (0,79g, 5,63mmol) và natri cacbonat (1,38g, 13 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (5mL) đã được khử khí bằng argon trong 10 phút và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,25g, 0,22mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (25mL x 2), rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulphat. Lớp chất hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan 70%) để tạo ra *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-

yl)sulfanyl]-3-clo-5-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2 g) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam. LC-MS: 594,2 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (15mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,0g, 3,4mmol) trong MeOH (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này sau đó rửa bằng dietyl ete (50mL x 2) để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,0g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 376,1 $[M+H]^+$

Thêm từng giọt $NaHCO_3$ 5% (20mL), tiếp theo là Fmoc-OSu (0,9g, 2,67mmol) trong CH_3CN (10,0mL) vào dung dịch đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,0g, thô) trong CH_3CN (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối (3 x 20mL), được làm khô bằng natri sulphat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-{[3-clo-5-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (1,4g) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 597,8 $[M+H]^+$

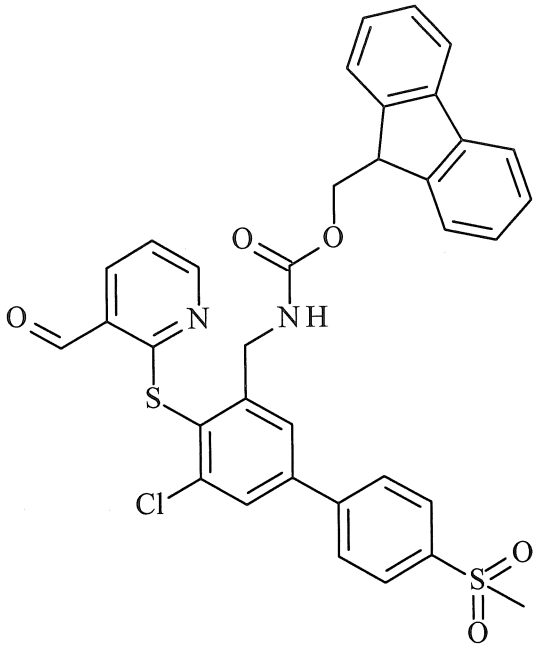
Thêm Dess-Martin periodinan (1,49g, 3,51mmol) từng phần vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-{[3-clo-5-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (1,4g) trong DCM (30,0mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25 °C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng hỗn hợp phản ứng này được rót trong dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat (2 x 50mL), làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô tạo ra được tinh chế bằng combiflash (metanol 1% trong DCM) để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-2-[(3-

formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(4-metansulfonylphenyl)phenyl}metyl)carbamat (0,3g) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam có độ tinh khiết LCMS là 96%. LC-MS: 596,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,25 (3H, s), 2,41 (3H, s), 4,20 (1H, t, J=6,8 Hz), 4,29 (4H, d, J=6,4 Hz), 7,26 (3H, d, J=8,5 Hz), 7,36 – 7,40 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,87 – 7,91 (3H, m), 8,38 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,47 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz), 10,21 (1H, s)

Chất trung gian 102

9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(4-metansulfonylphenyl) phenyl}metyl)carbamat



Thêm liên tiếp imidazol (4,4g, 64,68mmol) và TBDMSCl (4,87g, 32,34mmol) vào dung dịch đã được khuấy của *N*-[(5-bromo-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (10g, 21,56mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat và được chiết bằng DCM (100mL x 3). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được tinh chế bằng combiflash (etyl axetat trong hexan

60%) để tạo ra *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (10g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 579,2 $[M+2H]^+$

Dung dịch của *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,6g, 4,51mmol), axit (4-metansulphonyl phenyl)boronic (1,17g, 5,86mmol) và natri cacbonat (1,43g, 13,52mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và nước (5,0mL) đã được khử khí bằng argon trong 10 phút và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,26g, 0,23mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp thô này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (50mL x 2), rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 70%) để tạo ra *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4-metan-sulfonylphenyl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2 g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 653,4$[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (15mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4-metansulfonylphenyl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,0g, 3,1mmol) trong MeOH (20mL) và hỗn hợp phản ứng này ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, chất này được rửa bằng dietyl ete (50mL x 2) để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(4-metan sulfonylphenyl) phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,2g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 435,0 $[M+H]^+$.

Thêm từng giọt $NaHCO_3$ 5% (20mL), tiếp theo là Fmoc-OSu (0,93g, 2,77mmol) trong CH_3CN (10,0mL) vào dung dịch đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(4-metansulfonylphenyl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,2g, 2,76mmol) trong CH_3CN (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối

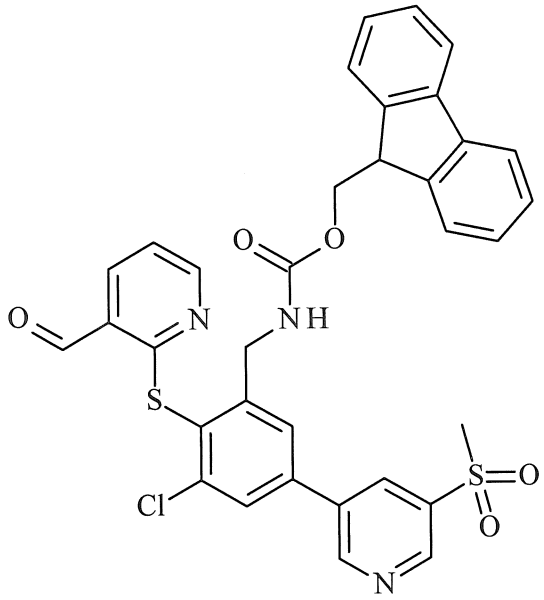
(3 x 20mL), được làm khô bằng natri sulphat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(4-metansulfonylphenyl)phenyl)metyl]carbamat (1,2g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 656,6 $[M+H]^+$.

Thêm Dess-Martin periodinan (0,87g, 2,05mmol) từng phần vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(4-metansulfonylphenyl)phenyl)metyl]carbamat (0,9g, thô) trong DCM (30mL) và sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat (50 x 2mL), làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô tạo ra được tinh chế bằng combiflash (metanol trong DCM 1%) để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(4-metansulfonylphenyl)phenyl}metyl)carbamat (0,3g, hiệu suất 15% trong 3 bước) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam có độ tinh khiết LCMS là 96%. LC-MS: 655,3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,29 (3H, s), 4,21 (1H, d, J=6,7 Hz), 4,27 (2H, d, J=7,0 Hz), 4,37 (2H, d, J=6,1 Hz), 7,24 (2H, t, J=7,4 Hz), 7,37 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,38 – 7,45 (1H, m), 7,67 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,73 (1H, s), 7,87 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,93 (1H, t, J=5,6 Hz), 7,96 – 8,00 (2H, m), 8,04 (3H, t, J=9,6 Hz), 8,39 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,46 (1H, dd, J=4,7, 1,6 Hz), 10,22 (1H, s)

Chất trung gian 103

9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)phenyl}metyl)carbamat



Dung dịch của *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,6g, 1,04mmol), axit (5-metansulfonylpyridin-3-yl)boronic (0,27g, 1,35mmol) và natri cacbonat (0,33g, 3,12mmol) trong 1, 4-dioxan (25mL) và nước (5 mL) trong ống kín đã được khử khí bằng argon trong 10 phút và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,06g, 0,05mmol). Hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp thô này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (50mL x 2). Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat, được bay hơi dưới áp suất giảm và hợp chất thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 70%) để tạo ra *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,42g, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 653,6 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (12mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2g, 1,83mmol) trong MeOH (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô, hợp chất này được rửa bằng dietyl ete (50mL x 2) và được làm khô để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-

clo-4-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol (1g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 436,1 $[M+H]^+$

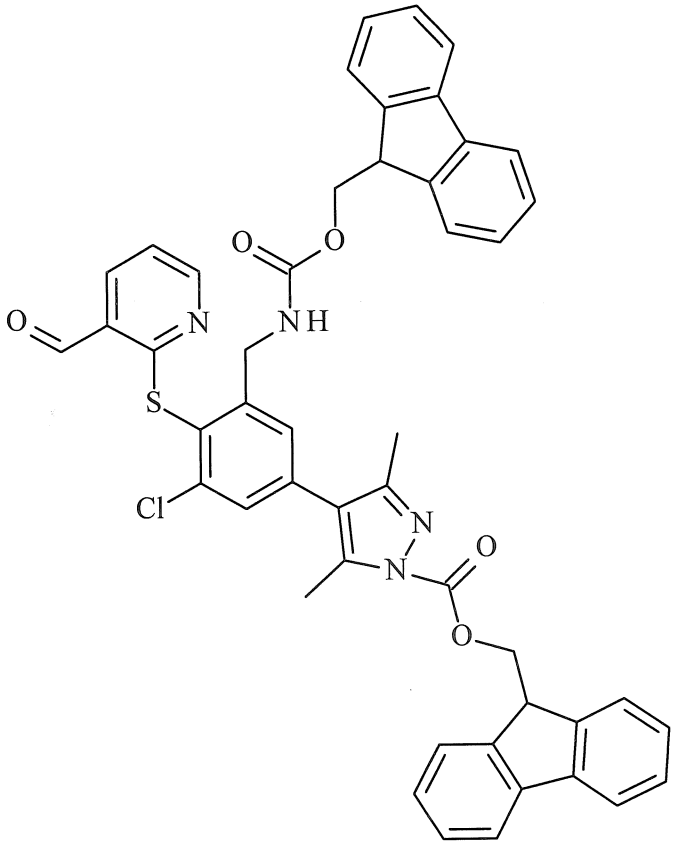
Thêm từng giọt dung dịch $NaHCO_3$ 5% (20mL), tiếp theo là Fmoc-OSu (0,78g, 2,3mmol) trong CH_3CN (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của {2-[2-aminometyl-6-clo-4-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pyridin-3-yl}-metanol hydroclorua (1g, 2,3mmol) trong CH_3CN (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối (3 x 20mL), được làm khô bằng natri sulphat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,1g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 658,4 $[M+H]^+$.

Thêm Dess-Martin periodinan (1,06g, 2,51mmol) từng phần vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,1g, thô) trong DCM (30mL) và sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 x 50mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat (2 x 50mL), làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô tạo ra được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 50%) để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(5-metansulfonylpyridin-3-yl)phenyl}metyl)carbamat (0,55g) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam có độ tinh khiết LCMS là 91%. LC-MS: 656,3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,42 (3H, s), 4,20 (1H, d, J=6,7 Hz), 4,27 (2H, d, J=6,9 Hz), 4,38 (2H, d, J=5,6 Hz), 7,25 (2H, t, J=7,4 Hz), 7,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 7,65 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,82 – 7,92 (4H, m), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,43 (1H, d, J=4,7 Hz), 8,66 (1H, s), 9,14 (1H, s), 9,30 (1H, s), 10,22 (1H, s)

Chất trung gian 104

Este 9H-fluoren-9-ylmetyl của axit 4-[3-clo-5-[(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-metyl]-4-(3-formyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-phenyl]-3,5-dimetyl-pyrazol-1-carboxylic



Dung dịch của *N*-({5-bromo-2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,5 g, 4,33 mmol), 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (1,25g, 5,63mmol) và natri cacbonat (1,38g, 12,99mmol) trong 1, 4-dioxan (20mL) và nước (5,0mL) đã được khử khí bằng argon trong 10 phút và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,25g, 0,22mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (50mL x 2), rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulphat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tính chế bằng cách chạy sắc ký cột (etyl axetat trong hexan 90%) để tạo ra *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-

yl)phenyl}metyl)-2-metyl propan-2-sulfinamit (0,9g) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: 593,1 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10,0mL) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của *N*-({2-[(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,9g, 1,517mmol) trong MeOH (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất dạng rắn thô có màu da cam nhạt, chất này sau đó rửa bằng dietyl ete (50mL x 2) để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(3, 5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (0,9g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 374,8 $[M+H]^+$

Thêm từng giọt dung dịch $NaHCO_3$ 5% (10mL), tiếp theo là Fmoc-OSu (1,98g, 5,88mmol) trong CH_3CN (10,0mL) vào dung dịch đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,1g, 2,94mmol) trong CH_3CN (20mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Lớp chất hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (3 x 20mL), được làm khô bằng natri sulphat khan và cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô thu được như vậy được tinh chế bằng combiflash (metanol trong DCM 2-5%) để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl *N*-{[3-clo-5-(3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (0,4g) dưới dạng chất rắn màu trắng và 9*H*-fluoren-9-ylmetyl 4-[3-clo-5-({[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl]amino}metyl)-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (0,6g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 819,7 $[M+H]^+$

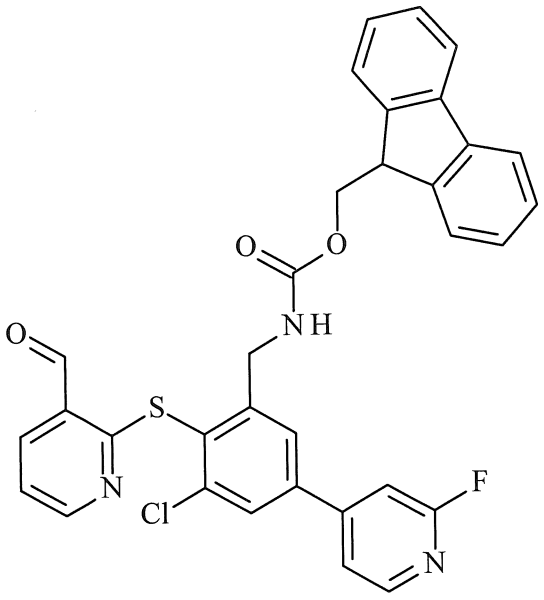
Thêm Dess-Martin periodinan (0,39g, 0,92mmol) từng phần vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của 9*H*-fluoren-9-ylmetyl 4-[3-clo-5-({[(9*H*-fluorene-9-ylmetoxy) carbonyl]amino}metyl)-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]-3,5-dimetyl -1*H*-pyrazol-1-carboxylat (0,5g, 0,61mmol) trong DCM (20,0mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên trên

dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100mL) và lớp chất hữu cơ được tách ra. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulphat (2 x 50mL), làm khô bằng natri sulphat và cô dưới áp suất giảm và hợp chất thô tạo ra được tinh chế bằng combiflash (metanol trong DCM 1%) để tạo ra 9*H*-fluoren-9-ylmetyl 4-[3-clo-5-({[(9*H*-fluoren-9-ylmetoxy)carbonyl]amino}metyl)-4-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl]-3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-carboxylat (0,27g, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu nâu-da cam có độ tinh khiết LCMS là 91%. LC-MS: 817,4 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,03 (3H, s), 2,21 (3H, s), 4,29 (5H, d, J=5,9 Hz), 4,48 (1H, t, J=5,6 Hz), 4,84 (2H, d, J=6,0 Hz), 7,15 – 7,22 (6H, m), 7,28 – 7,36 (6H, m), 7,41 (4H, t, J=7,5 Hz), 7,50 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=7,4 Hz), 7,80 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,88 (5H, t, J=6,6 Hz), 8,38 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,47 (1H, d, J=3,6 Hz), 10,21 (1H, s)

Chất trung gian 105

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-flopyridin-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl] phenyl] metyl} carbamat



Thêm (2-flopyridin-4-yl)boronic axit (2,93g, 20,8mmol), Na_2CO_3 (5,51g, 52mmol), nước (25mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (10,0g,17,3mmol) trong dioxan (50mL) và được khử khí trong 10 phút trong

môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (2,0g, 1,73mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (SiO_2; cỡ rây 100-200; EtOAc/Hexan 50-90%) để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-flopyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (7,5g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 593,9 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (25 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(2-flopyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (7,5g, 12,6mmol) trong MeOH (50mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-flopyridin-4-yl) phenyl] sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (6,5g, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 376,0 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSU (5,84g, 17,33mmol) trong dioxan (50mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(2-flopyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (6,5g,17,33mmol) trong 5% $NaHCO_3$ (50 mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol trong diclometan 10%. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm to 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-flopyridin-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (8,0g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 598,1 $[M+H]^+$

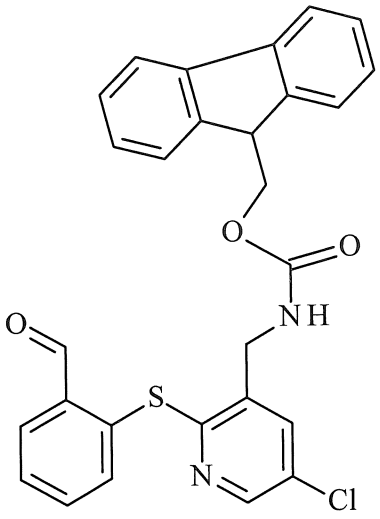
Thêm MnO_2 (23,3g, 268,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-flopyridin-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl} phenyl]metyl}carbamat trong DCM/THF (1:1, 100 mL) và khối phản ứng được khuấy ở

nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (SiO_2; cỡ rây 100-200; EtOAc/Hexan 40-80%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(2-flopyridin-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl]metyl}carbamat (5,2g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 95,7%. LC-MS: 596,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,20 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,26 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,36 – 7,40 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,82 (1H, s), 7,87 (3H, d, J = 7,5 Hz), 8,08 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 106 RO7189105-000

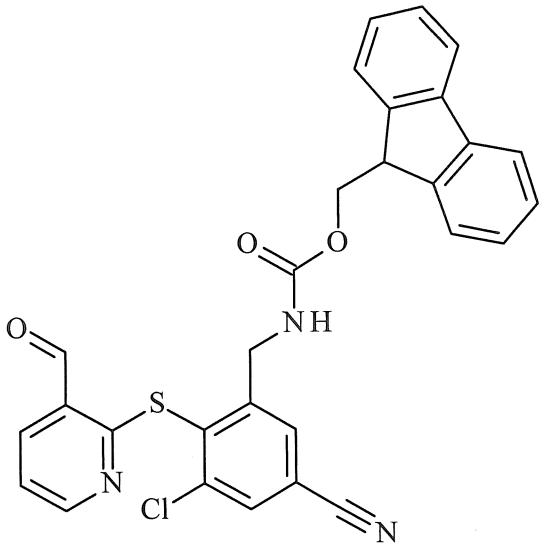
(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((5-clo-2-((2-formylphenyl)thio)pyridin-3-yl)metyl) carbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 68 bắt đầu từ 2,5-diclonicotinaldehyt và metyl 2-mercaptobenzoat. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu vàng nhạt (230 mg). MS ESI (m/z): 501,1 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 107

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-5-xyano-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl}metyl)carbamat



Thêm CuCN (680mg, 7,59mmol) vào dung dịch đã khuấy của 5-bromo-3-clo-2-flobenzaldehyt (1,5g, 6,3mmol) trong NMP (11,5ml) và được gia nhiệt ở 170°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-15% để tạo ra 3-clo-4-flo-5-formylbenzonitril (562 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Thêm NaH (60%,0,393g, 16,39mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercapto nicotinic (1,4g, 9,0mmol) trong DMF (15mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 3-clo-4-flo-5-formylbenzonitril (1,5g, 8,19mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm K_2CO_3 (3,39g, 24,59mmol), tiếp theo là thêm MeI (1,54mL, 24,6mmol) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng 4-etyl axetat trong hexan 20% để tạo ra metyl 2-[(2-clo-4-xyano-6-formylphenyl) sulfanyl] pyridin-3-carboxylat (1,0g, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (365mg, 3,01mmol), $Ti(OEt)_4$ (3,15ml, 15,06mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(2-clo-4-xyano-6-formylphenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (1,0 g, 3,01mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 45 phút. Khối phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri clorua bão hòa, chất rắn thu được được lọc qua tấm xelit, rửa bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra etyl 2-[(2-clo-4-xyano-6-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl) imino] metyl} phenyl) sulfanyl] pyridin-3-carboxylat (1,2g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 449,8 $[M+H]^+$

Thêm LiBH4 (189,0mg, 8,68mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[(2-clo-4-xyano-6-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl}phenyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (1,3g, 2,89mmol) trong THF (15 mL) ở 0°C và khối phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-60% để tạo ra N-[(3-clo-5-xyano-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (510 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 410,1 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (4mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(3-clo-5-xyano-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (510mg, 1,25mmol) trong MeOH (8mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra 3-(aminometyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}benzonitril muối HCl (350mg, thô) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 306,0 $[M+H]^+$.

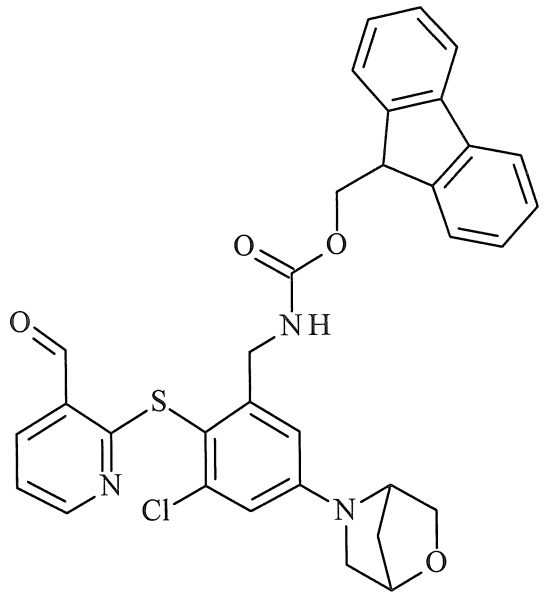
Thêm Fmoc-OSU (386,95mg, 1,148mmol) trong dioxan (10mL) vào huyền phù đã được khuấy của 3-(amino metyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl} benzonitril muối HCl (350mg, 1,15mmol) trong 5% $NaHCO_3$ (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-5-xyano-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl]carbamat (450mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 528,1 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2(1,48g, 17,07mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-5-xyano-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metyl] carbamat (450mg, 0,85mmol) trong DCM:THF (1:1, 14mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 20-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-5-xyano-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl}metyl) carbamat (200mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 94%. LC-MS: 525,8 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,15 – 4,38 (5H, m), 7,28 – 7,36 (2H, m), 7,42 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,11 – 8,21 (1H, m), 8,36 – 8,48 (2H, m), 10,14 – 10,23 (1H, m).

Chất trung gian 108

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl]-5-{2-oxa-5-azabixyclo [2.2.1] heptan-5-yl} phenyl}metyl)carbamat



Thêm 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan hydroclorua (141mg, 1,04mmol) và natri butoxit bậc ba (333 mg, 3,46mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (500mg, 0,86mmol) trong toluen (5mL) và được khử khí trong môi trường argon trong 5 phút. Sau đó, thêm 2-ditertiary butyl phosphino biphenyl (23,3mg, 0,078mmol) và $Pd(dba)_2$ (39,9mg, 0,07mmol) vào dung dịch nàyvà được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột nhanh combiflash bằng cách sử dụng metanol trong diclometan 5% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-{2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl}phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (300 mg, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 595,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-{2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl}phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (900mg, 1,51mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(amino metyl)-6-clo-4-{2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl}phenyl]sulfanyl}pyridin-3-

yl) metanol hydroclorua (700mg), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 377,6 $[M+H]^+$

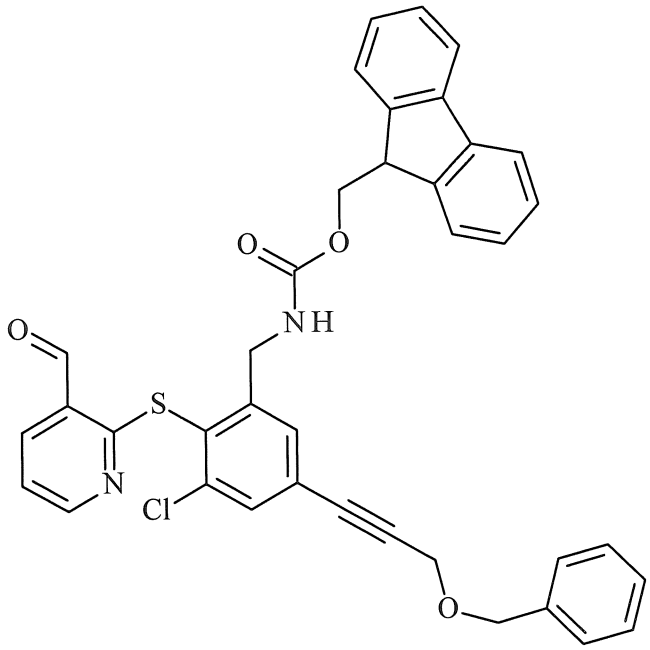
Thêm Fmoc-OSU (626mg, 1,85mmol) trong dioxan (10mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-{2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl}phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (700 mg, 1,85mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-Fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-{2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl}phenyl) metyl]carbamat (800mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 600,2 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (2,32 g, 26,7mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-{2-oxa-5-azabixyclo [2.2.1]heptan-5-yl}phenyl)metyl]carbamat (800mg,1,33mmol) trong DCM:THF (1:1, 20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etylaxetat trong hexan 30%-80% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-{2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl}phenyl}metyl)carbamat (170mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 90,89%. LC-MS: 598,0 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,44 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,64 (1H, d, J = 7,1 Hz), 3,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,22 (5H, dd, J = 16,7, 6,3 Hz), 4,62 (2H, d, J = 22,8 Hz), 6,56 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,27 – 7,38 (3H, m), 7,42 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,70 – 7,78 (1H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 109

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl]phenyl}metyl)carbamat



Thêm CuI (13mg, 0,07mmol), paladi axetat(8mg, 0,04mmol), PPh_3(18mg, 0,07mmol) vào huyền phù đã khuấy và đã khử khí của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, 3,46mmol), [(prop-2-yn-1-yloxy)metyl]benzen (1mL, 6,9mmol) in trietylamin (8mL) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 6 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm và nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 0-30% để tạo ra N-({5-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1g, hiệu suất 45%) dưới dạng chất lỏng dính không màu. LC-MS: 643,2 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (4mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl) sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1g, 1,5mmol) trong MeOH (8mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-4-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-6-clophenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (700mg) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 425,1 $[M+H]^+$

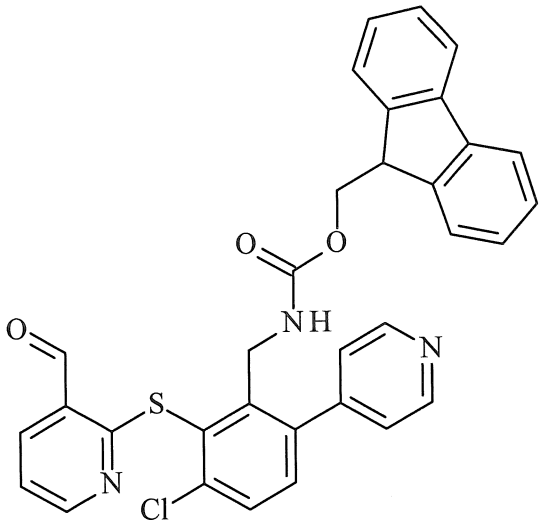
Thêm Fmoc-OSU (511mg, 1,5mmol) trong dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-4-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-6-clophenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (700mg, 1,5mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl}metyl)carbamat (850mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 647,0 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (2,28g, 26,3mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl] sulfanyl}phenyl}metyl) carbamat (850mg, 1,31mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etylaxetat trong hexan 10%-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({5-[3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl]-3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl]phenyl}metyl)carbamat (500mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 91%. LC-MS: 645,3 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,26 – 4,30 (5H, m), 4,49 (2H, s), 4,62 (2H, s), 7,30 – 7,42 (11H, m), 7,68 (3H, d, J = 7,0 Hz), 7,88 (3H, d, J = 7,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,6 Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 110

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(pyridin-4-yl)phenyl}metyl)carbamat



Thêm axit pyridin-4-boronic (1,1g, 9,01mmol), Na_2CO_3 (2,2g, 20,79mmol), nước (15mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({6-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4g, 6,93mmol) trong dioxan (30mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,8g,0,69mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-80% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(pyridin-4-yl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,2 g, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 575,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(pyridin-4-yl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit(2,2g, 3,82mmol) trong MeOH (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(pyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl} pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1,3g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 358,2 $[M+H]^+$

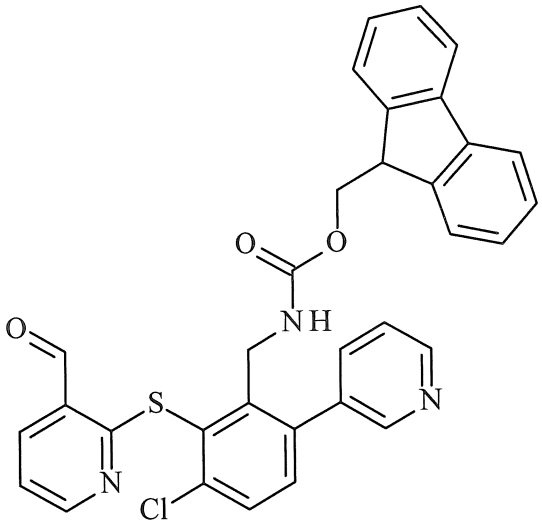
Thêm Fmoc-OSU (1,22 g, 3,64mmol) trong dioxan (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(pyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1,3 g, 3,64mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(pyridin-4-yl) phenyl)metyl]carbamat (2g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 580,2 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (6,0g, 69mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(pyridin-4-yl)phenyl)metyl] carbamat (2,0g, 3,45mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 40-80% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(pyridin-4-yl)phenyl} metyl) carbamat (650mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 90%. LC-MS: 577,9 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,10 – 4,14 (5H, m), 7,33 – 7,46 (8H, m), 7,58 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,59 (2H, d, J = 5,5 Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 111 (RO7189173-000-001)

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(pyridin-3-yl) phenyl}metyl)carbamat



Thêm axit pyridin-3-boronic (1,1g, 8,9mmol), Na_2CO_3 (2,2g, 20,7mmol), nước (20mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({6-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4g, 6,9mmol) trong dioxan (40mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (400mg, 0,34mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(pyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4g, thô), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 575,6 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (20mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(pyridin-3-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4g, 6,9mmol) trong MeOH (40mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(pyridin-3-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (2,5g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 357,8 $[M+H]^+$.

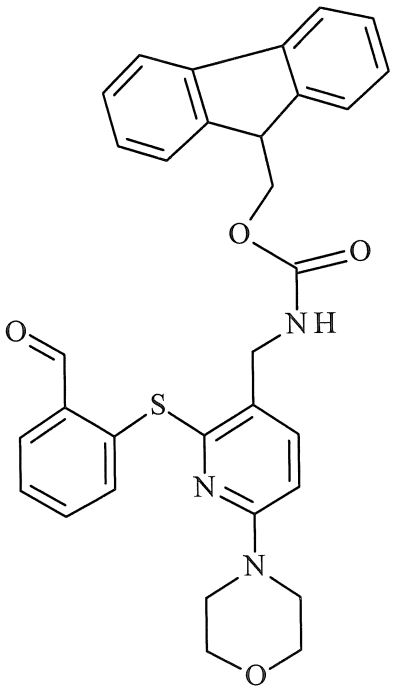
Thêm Fmoc-OSU (2,13g, 6,3mmol) trong dioxan (80mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(pyridin-3-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (2,5g, 6,3mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (40mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(pyridin-3-yl)phenyl)metyl]carbamat (3g), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 580,0 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (8,99g, 103,4mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(pyridin-3-yl)phenyl) metyl]carbamat (3g, 5,17mmol) trong DCM:THF (1:1, 60mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(pyridin-3-yl)phenyl}metyl) carbamat (1,2g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 89%. LC-MS: 577,7 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,07 – 4,16 (5H, m), 7,29 – 7,50 (7H, m), 7,59 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (3H, t, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,48 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,61 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,65 (1H, s), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 112

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(2-formylphenyl)sulfanyl-6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl]metyl]carbamat

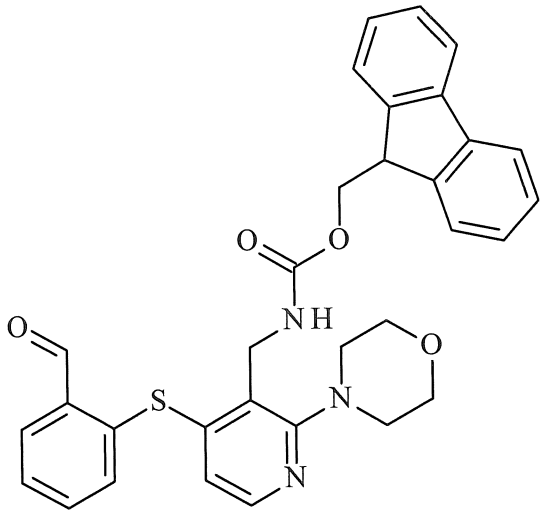


Thêm dung dịch của morpholin (99 mg, 99,4 µl, 1,14 mmol, đương lượng: 1) trong DMF (520 µl) vào dung dịch của 2,6-diclonicotinaldehyt (200 mg, 1,14 mmol, đương lượng: 1) và Et_3N (115 mg, 158 µl, 1,14 mmol, đương lượng: 1) trong DMF (2,6 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và thu được 2-clo-6-morpholinonicotinaldehyt (350 mg chất rắn màu vàng) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS ESI (m/z): 227,1 [(M+H)+]

Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 68 bắt đầu từ 2-clo-6-morpholinonicotinaldehyt và metyl 2-mercaptobenzoat. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (50 mg). MS ESI (m/z): 552,2 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 113

(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((4-((2-formylphenyl)thio)-2-morpholinopyridin-3-yl)metyl)carbamat



Thêm Cs_2CO_3 (19,369 g, 59,45 mmol), tiếp theo là 2,4-diclopyridin-3-carbaldehyt (5,231 g 29,72 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-sulfanylbenzoat (5g, 29,72mmol) trong DMF (50ml) và được gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-8%) làm dung môi rửa giải để tạo ra metyl 2-[(2-clo-3-formylpyridin-4-yl)sulfanyl]benzoat (6,1 g, hiệu suất 66,69%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 307,9 $[M+H]^+$.

Thêm Cs_2CO_3 (7,93 g, 24,35 mmol), morpholin (0,8 ml, 9,74 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(2-clo-3-formylpyridin-4-yl)sulfanyl]benzoat (2,5 g, 8,12 mmol) trong toluen (30 ml) và được làm sạch bằng argon. Sau đó, thêm xantphos (0,235 g, 0,41 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,372 g, 0,41 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, một lần nữa được làm sạch bằng argon và được gia nhiệt ở 110°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-40%) làm dung môi rửa giải để tạo ra metyl 2-{[3-formyl-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}benzoat (2,1 g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 359,6 $[M+H]^+$.

Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (0,711 g, 5,87 mmol) và $Ti(OEt)_4$ (6,2 ml, 29,33 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-{[3-formyl-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}benzoat (2,1 g, 5,87 mmol) trong THF (40 ml) và được gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước muối, thêm etyl axetat và lọc. Lớp nước này được chiết bằng etyl axetat, làm khô các lớp chất hữu cơ được thu gom trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô, thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combi flash bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0-40%) làm dung môi rửa giải để tạo ra metyl 2-({3-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl}sulfanyl)benzoat (690 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 462,1 $[M+H]^+$.

Thêm $LiAlH_4$ (2M trong THF, 1,95 ml, 3,91 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-({3-[(1E)-[(2-metylpropan-2-sulfinyl)imino]metyl]-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl}sulfanyl)benzoat (900 mg, 1,95 mmol) trong THF (15 ml) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri sulfat bão hòa (15 ml), lọc và cô trong chân không để tạo ra N-[(4-{[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl}-2-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl)metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (720 mg, thô), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 435,7 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4N trong dioxan (10 ml) vào dung dịch đã được khuấy của N-[(4-{[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl}-2-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl) metyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit (thô, 700 mg, 1,62 mmol) trong MeOH (6 ml) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra (2-{[3-(aminometyl)-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl} phenyl)metanol hydroclorua (670 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 332,4 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSu (609,241 mg, 1,81 mmol) trong dioxan (5 ml) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[3-(aminometyl)-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}phenyl) metanol hydroclorua (thô, 650 mg, 1,64 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong

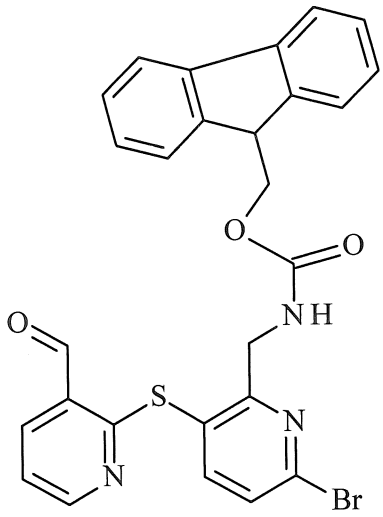
chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-40%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(4-{[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl}-2-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl)metyl] carbamat (700 mg, hiệu suất 65% trong 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 553,9 $[M+H]^+$.

Thêm dess-martin periodinan (747,8 mg, 1,76 mmol) vào huyền phù đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(4-{[2-(hydroxymetyl)phenyl]sulfanyl}-2-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl)metyl]carbamat (650 mg, 1,18 mmol) trong DCM (10 ml) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, tiếp theo là nước muối. Lớp chất hữu cơ này được tách ra, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-40%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({4-[(2-formylphenyl)sulfanyl]-2-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl}metyl) carbamat (230 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 551,9 $[M+H]^+$.

1H NMR: (400MHz, DMSO-*d*6) δ 3,07 (4H, s), 3,70 (4H, s), 4,18-4,26 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,6Hz), 4,40-4,47 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,28 (2H, t, J = 6,7Hz), 7,38 (2H, t, J = 6,9Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,65-7,77 (5H, m), 7,87 (2H, d, J = 7,2Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,4Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,29 (1H, s).

Chất trung gian 114

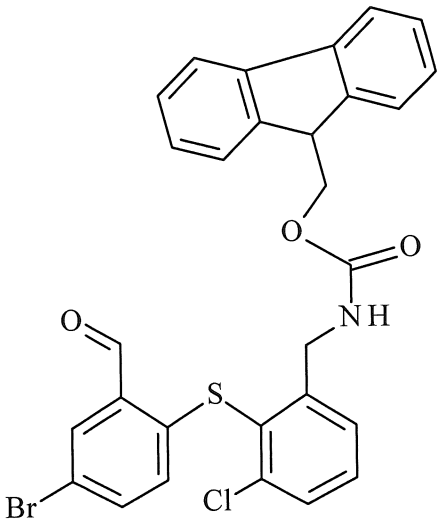
(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((6-bromo-3-((3-formylpyridin-2-yl)thio)pyridin-2-yl)metyl)carbamat



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 95 bắt đầu từ 6-bromo-3-flopicolinaldehyt và axit 2-mercaptonicotinic. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu đỏ nhạt (133 mg). MS ESI (m/z): 546,0, 548,0 $[(M+H)^+]$

Chất trung gian 115

Este 9H-fluoren-9-ylmetyl của axit [2-(4-bromo-2-formyl-phenylsulfanyl)-3-clo-benzyl]-carbamic



Thêm metyl 3-clo-2-flobenzoat (5,00 g, 26,5 mmol, đương lượng: 1) vào huyền phù của natri sulfua, dạng khan (4,14 g, 2,23 ml, 53 mmol, đương lượng: 2) trong DMF, ở 22°C, được làm ấm đến 70°C trong khi màu chuyển thành màu xanh lá cây sẫm và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ trong khi màu chuyển thành màu vàng để tạo ra sự

chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này đã được làm lạnh xuống 5°C và được dừng bằng cách nhỏ giọt từ từ vào dung dịch HCl 10% lạnh như đá (200 ml), được pha loãng bằng dung dịch NaCl bão hòa (200 ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 300 ml). Các lớp chất hữu cơ được làm khô và làm bay hơi để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 80 g, được hấp phụ trên Isolute HM-N, EtOAc trong heptan 0% đến 10% đến 50%) để tạo ra metyl 3-clo-2-mercaptobenzoat (2,95 g, hiệu suất 55%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Thêm 5-bromo-2-flobenzaldehyt (3,76 g, 18,5 mmol, đương lượng: 1,5), tiếp theo là kali cacbonat (1,7 g, 12,3 mmol, đương lượng: 1), vào dung dịch của metyl 3-clo-2-mercaptobenzoat (2,5 g, 12,3 mmol, đương lượng: 1) trong DMF (50 ml) ở 22°C được làm ấm đến 70°C và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Huyền phù này đã được để nguội xuống 22°C, chất rắn đã kết tủa được lọc ra, rửa bằng ete (1 x 15 ml). Phần dịch lọc này được làm bay hơi và dầu vẩn đục màu vàng này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 120 g, được hấp phụ trên chất hấp phụ isolute HM-N, EtOAc trong heptan 0% đến 30%) để tạo ra metyl 2-((4-bromo-2-formylphenyl)thio)-3-clobenzoat (2,536 g, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS: m/z = 385,0 (M + H)+ (khối một đồng vị 383,92)

Thêm etylen glycol (776 mg, 697 µl, 12,5 mmol, đương lượng: 2), tiếp theo là monohydrat của axit p-toluensulfonic (119 mg, 625 µmol, đương lượng: 0,1) vào dung dịch của metyl 2-((4-bromo-2-formylphenyl)thio)-3-clobenzoat (2,41 g, 6,25 mmol, đương lượng: 1) trong toluen (72 ml) ở 22°C, gia nhiệt đến hồi lưu bằng bẫy Dean-Stark-trap và được khuấy ở nhiệt độ 111°C (bể dầu 145°C) trong 10 giờ, nhưng chỉ chuyển hóa 72% bằng LC-MS. Bổ sung thêm 1,4 ml etylen glycol (= 4 đương lượng), tiếp theo là thêm 119 mg (= 0,1 đương lượng) monohydrat của axit p-toluensulfonic và một lần nữa khuấy ở nhiệt độ hồi lưu như được mô tả trong 4 giờ tạo ra các tạp chất khác (LC-MS) và không chuyển hóa thêm. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần cặn được xử lý bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 ml). Các lớp chất hữu cơ được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn này được tinh chế bằng cách

chạy sắc ký nhanh (silica gel, 120 g, được hấp phụ trên Isolute HM-N, Hep/DCM 2:1 đến 100% DCM) để tạo ra metyl 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clobenzoat (2,257 g, 84%) dưới dạng dầu không màu.

LC-MS: m/z = 429,0 (M + H)+ (đối với khối một đồng vị 427,95)

Thêm từng giọt lithi nhôm hydrua, 2 M trong THF (7,68 ml, 15,4 mmol, đương lượng: 3) vào dung dịch của metyl 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clobenzoat (2,2 g, 5,12 mmol, đương lượng: 1) trong tetrahydrofuran (44 ml) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được dừng bằng thêm từng giọt 2,5 ml nước (khoảng 2,5 đương lượng - tỏa nhiệt, giải phóng khí) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, được để ấm đến 22°C, được xử lý bằng Na_2SO_4 và được pha loãng bằng etyl axetat (16 ml) và lọc ra. Phần dịch lọc này được làm bay hơi và được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục này (1,711 g, 83%) dưới dạng dầu không màu. Được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

LC-MS: 69% với m/z = 339,1 (M + H - etylen glycol)+ đối với sản phẩm (đối với khối một đồng vị 399,95) và 20% tạp chất với m/z = 261,0 (M + H - etylen glycol)+ đối với sản phẩm phụ Desbromo

Thêm trietylamin (1,25 g, 1,72 ml, 12,3 mmol, đương lượng: 3) tiếp theo là từng giọt (5 phút) metansulfonyl clorua (706 mg, 480 µl, 6,16 mmol, đương lượng: 1,5) vào dung dịch của (2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clophenyl)metanol (1,65 g, 4,11 mmol, đương lượng: 1) trong diclometan (17 ml) ở 0°C trong khi nhiệt độ bên trong được giữ ở nhiệt độ dưới 5°C và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được dừng bằng nước (50 ml) và được chiết bằng diclometan (2 x 50 ml). Các lớp chất hữu cơ được làm khô và làm bay hơi. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 80 g, được hấp phụ trên Isolute HM-N, EtOAc trong heptan 0% đến 50%) để tạo ra 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clobenzyl metansulfonat (1,132 g, hiệu suất 57%) dưới dạng dầu không màu.

LC-MS: m/z = 479,0 (M + H)+ (477,93 đối với khối một đồng vị)

Thêm amoniac (11,2 g, 14,2 ml, 657 mmol, đương lượng: 300) vào dung dịch của 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clobenzyl metansulfonat (1,05 g, 2,19 mmol, đương lượng: 1) trong tetrahydrofuran (8 ml) ở -78°C thông qua sự ngưng tụ ở -78°C và, tiếp theo là chuyển vào nồi hấp lạnh bằng đá khô thông qua phễu, đậy lại và được để ấm đến 22°C. Sau tổng cộng 2 giờ nồi hấp này một lần nữa được để nguội xuống nhiệt độ khoảng -50°C, van mở ra và để ấm trong khi lượng amoniac dư được hấp phụ vào trong chai rửa chứa HCl 5 M. Hỗn hợp phản ứng còn lại này được làm sạch bằng argon trong 20 phút và hỗn hợp này được lọc. Phần dịch lọc này được làm bay hơi để tạo ra (2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clophenyl)metanamin (715 mg, hiệu suất 82%) dưới dạng dầu không màu.

LC-MS: m/z = 400,0 (M + H)+ (398,97 đối với khối một đồng vị)

Thêm dung dịch của (9H-fluoren-9-yl)metyl (2,5-dioxopyrolidin-1-yl) cacbonat (556 mg, 1,65 mmol, đương lượng: 1) trong axetonitril (6,6 ml) vào nhũ tương của (2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clophenyl)metanamin (660 mg, 1,65 mmol, đương lượng: 1) trong natri bicacbonat, dung dịch nước 5% (8,3 g, 7,69 ml, 4,94 mmol, đương lượng: 3) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 2 giờ. Dung môi hữu cơ này được loại bỏ dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 20 ml). Các lớp chất hữu cơ này được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (1 x 20 ml), được làm khô và được làm bay hơi. Phần cặn này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 24g, được hấp phụ trên Isolute HM-N, EtOAc trong heptan 0% đến 30%) để tạo ra (9H-fluoren-9-yl)metyl 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clobenzylcarbamat (920 mg, hiệu suất 90%) dưới dạng bọt màu trắng.

LC-MS: m/z = 622,0 (M + H)+ (621,04 đối với khối một đồng vị)

Thêm dung dịch nước axit clohydric, 5 M (11,2 ml, 56 mmol, đương lượng: 40) vào dung dịch của (9H-fluoren-9-yl)metyl 2-((4-bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)thio)-3-clobenzylcarbamat (872 mg, 1,4 mmol, đương lượng: 1) trong axeton (26 ml) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 2 giờ trong khi chất rắn kết tủa để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm xuống còn nửa thể tích và chất rắn này được lọc ra, rửa bằng axetonitril (1 x 5 ml), pentan (2 x 5 ml) và được làm khô trong HV

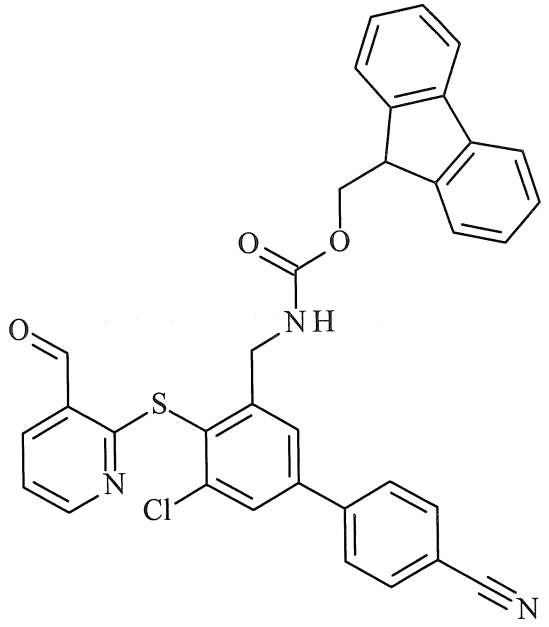
để tạo ra (9H-fluoren-9-yl)metyl 2-((4-bromo-2-formylphenyl) thio)-3-clobenzylcarbamat (785 mg, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 560,0 $(M + H - H_2O)+$ (MW 577,0 đối với khối một đồng vị)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,25 (s, 1 H), 7,96 (m, 1 H), 7,76 (m, 3 H), 7,52 (br s, 3 H), 7,41 (m, 6 H), 7,28 (m, 3 H), 6,45 (br d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 5,22 (br t,*J*=5,9 Hz, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 4,39 (d, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,15 (m, 2 H)

Chất trung gian 116

9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(4-xyanophenyl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl] phenyl]metyl}carbamat



Thêm axit (4-xyanophenyl)boronic (661mg, 4,49mmol), Na_2CO_3 (1,1g, 10,38), vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl) oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, 3,46mmol) trong dioxan (20mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (200mg, 0,17mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 10 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat

và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột silic oxit (SiO_2; cỡ rây 100-200; etyl axetat trong hexan 0%-30%) để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4-xyanophenyl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,4g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 600,2 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (4mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(4-xyanophenyl) phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,4g, 2,33mmol) trong MeOH (8mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 4-[3-(aminometyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]benzonitril hydroclorua (1g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 381,7 $[M+H]^+$

Thêm Fmoc-OSU (0,81g, 2,39mmol) trong dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của 4-[3-(aminometyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl] benzonitril hydroclorua(1g, 2,39mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(4-xyanophenyl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl} phenyl]metyl}carbamat (1,6g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 604,1 $[M+H]^+$

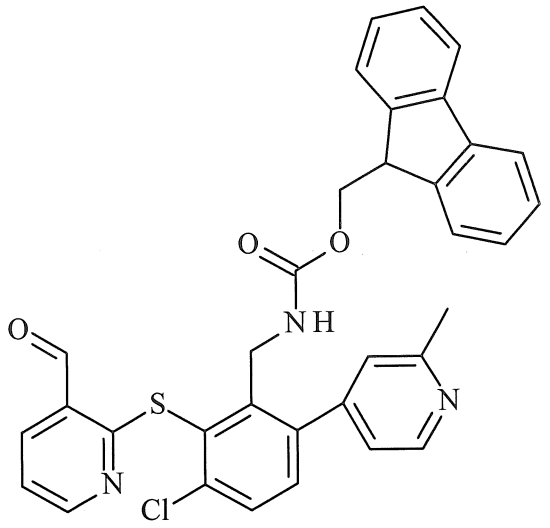
Thêm MnO_2 (4,6g, 52,97mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(4-xyanophenyl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl} phenyl]metyl}carbamat (1,6g, 2,65mmol) trong DCM:THF (1:1, 80mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng chạy sắc ký cột silic oxit (SiO_2; cỡ rây 100-200; 10%-EtOAc 50%/Hexan) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-5-(4-xyanophenyl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]

phenyl]metyl}carbamat (730mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 97%. LC-MS: 602,1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,20 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,27 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,39 (3H, q, J = 7,8, 6,9 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,74 (1H, s), 7,89 (3H, t, J = 7,6 Hz), 7,97 (5H, q, J = 8,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,4 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 117

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(2-metylpyridin-4-yl) phenyl}metyl)carbamat



Thêm axit (2-metylpyridin-4-yl)boronic (924mg, 6,74mmol), Na_2CO_3 (1,65g, 15,56mmol), nước (10 mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({6-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3g, 5,18mmol) trong dioxan (20mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (300mg, 0,25mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 10 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl) oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 589,7 $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (6mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3g, 5,08mmol) trong MeOH (12mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol (1,7g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 371,9 $[M+H]^+$

Thêm Fmoc-OSU (1,4g, 4,16mmol) trong dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol (1,7g, 4,16mmol) trong 5% $NaHCO_3$ (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat(2g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 593,6 $[M+H]^+$

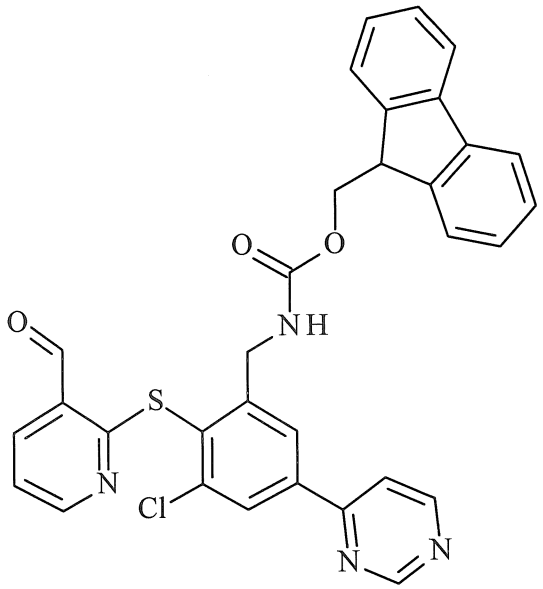
Thêm MnO_2 (5,85 g, 67,32 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-6-(2-metylpyridin-4-yl) phenyl)metyl]carbamat (2,0 g, 3,36 mmol) trong DCM:THF (1:1, 60 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit; phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột silic oxit (SiO_2; cỡ rây 100-200; EtOAc/Hexan 10%-50%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-6-(2-metylpyridin-4-yl) phenyl}metyl)carbamat(650 mg, hiệu suất 21%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết là 94,83%. LC-MS: 591,7 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2,43 (3H, s), 4,12 (5H, s), 7,25 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,28 – 7,35 (4H, m), 7,33 – 7,40 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J =

7,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 3,5 Hz), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 118 (RO7125868-000-001)

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl}metyl)carbamat



Thêm 4-(tributylstannyl)pyrimidin (623mg, 1,69mmol) và LiCl (14mg, 0,034mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (650mg, 1,13mmol) trong toluen (7mL) và được khử khí trong môi trường argon trong 10 phút. Sau đó, thêm Pd(PPh3)4 (130,1mg, 0,11mmol) vào dung dịch này và khối phản ứng được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc qua tấm xelit và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 1-8% để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyrimidin-4-yl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (260mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 576,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (4mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyrimidin-4-yl)

phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (260 mg, 0,45mmol) trong MeOH (8mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyrimidin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (200mg), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 358,9 $[M+H]^+$

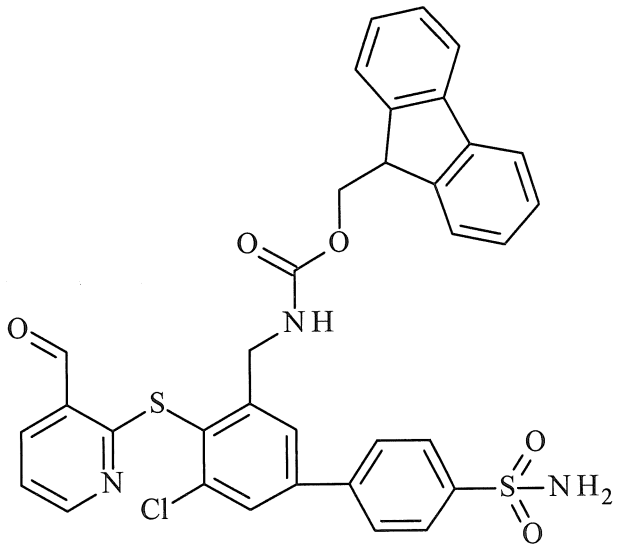
Thêm Fmoc-OSU (188mg, 0,56mmol) trong dioxan (5mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyrimidin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (200mg, 0,56mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (5mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyrimidin-4-yl)phenyl)metyl]carbamat (250mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 581,0 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (749,3mg, 8,62mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyrimidin-4-yl) phenyl)metyl]carbamat (250mg, 0,43mmol) trong DCM:THF (1:1, 10mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 30-80% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyrazin-2-yl)phenyl} metyl)carbamat (145mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMA là 96%. LC-MS: 578,8 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,23 (1H, dd, J = 5,0, 1,2 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,28 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,40 (3H, t, J = 6,6 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,95 – 8,03 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,42 – 8,47 (1H, m), 8,95 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,25 (1H, s), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 119

9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(4-sulfamoylphenyl) phenyl}metyl)carbamat



Thêm axit (4-sulfamoylphenyl)boronic (1,35g, 6,7mmol), Na_2CO_3 (1,65g, 15,5mmol), nước (15mL) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3g, 5,19mmol) trong dioxan (30mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (300mg, 0,26mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 4-{4-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl) amino] metyl}phenyl}benzen-1-sulfonamit (3g) dưới dạng chất lỏng dính không màu. LC-MS: 654,0 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (6mL) vào dung dịch đã được khuấy của 4-{4-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-{[(2-metylpropan-2-sulfinyl)amino]metyl}phenyl}benzen-1-sulfonamit (3g, 4,58mmol) trong MeOH (12mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 4-[3-(aminometyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)

pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]benzen-1-sulfonamit hydroclorua (2,2g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 435,7 $[M+H]^+$

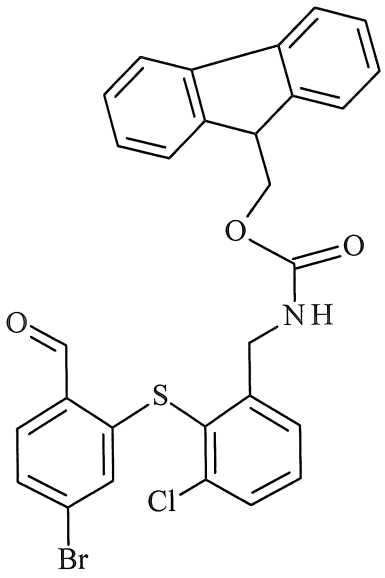
Thêm Fmoc-OSU (1,43g, 4,23mmol) trong dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của 4-[3-(aminometyl)-5-clo-4-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl] benzen-1-sulfonamit hydroclorua (2g, 4,23mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol trong diclometan 10%. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl) pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(4-sulfamoylphenyl)phenyl)metyl]carbamat (2,5g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 657,9 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (6,6g, 75,9mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(4-sulfamoylphenyl) phenyl)metyl]carbamat (2,5g, 3,8mmol) trong DCM/THF(1:1, 60mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng silica column (SiO_2; cỡ rây 100-200; etyl axetat trong hexan 10-50%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(4-sulfamoylphenyl) phenyl}metyl)carbamat (520mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 95%. LC-MS: 654,2 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,21 (1H, d, J = 6,5 Hz), 4,28 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,39 (4H, q, J = 7,4 Hz), 7,48 (2H, s), 7,67 (2H, d, J =7,5 Hz), 7,72 (1H, s), 7,89 (4H, dd, J = 12,8, 7,0 Hz), 7,93 – 8,02 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,4 Hz), 10,22 (1H, s).

Chất trung gian 120

(9H-fluoren-9-yl)metyl 2-((5-bromo-2-formylphenyl)thio)-3-clobenzylcarbamat



Thêm metyl 4-bromo-2-flobenzoat (3,67 g, 15,7 mmol, đương lượng: 1), vào huyền phù của natri sulfua, dạng khan (2,46 g, 1,32 ml, 31,5 mmol, đương lượng: 2) trong DMF, dạng khan (73 ml) ở 22°C được làm ấm đến 70°C trong khi màu chuyển thành màu nâu và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này đã được làm lạnh xuống 5°C và được dừng bằng cách nhỏ giọt từ từ vào dung dịch HCl 10% lạnh như đá (100 ml), được pha loãng bằng dung dịch NaCl bão hòa (100 ml) trong khi nhiệt độ bên trong được giữ ở nhiệt độ dưới 10°C và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 ml). Các lớp chất hữu cơ được làm khô và làm bay hơi để tạo ra chất bán rắn màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 80 g, được hấp phụ trên Isolute HM-N, EtOAc trong heptan 5% đến 10% đến 20% đến 60%) để tạo ra metyl 4-bromo-2-mercaptobenzoat (1,29 g, hiệu suất 33%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

LC-MS: m/z = 245,0 $(M - H)^-$ (MW 245,94 đối với khối một đồng vị)

Thêm 3-clo-2-flobenzaldehyt (1,24 g, 7,83 mmol, đương lượng: 1,5), tiếp theo là kali cacbonat (721 mg, 5,22 mmol, đương lượng: 1), vào dung dịch của metyl 4-bromo-2-mercaptobenzoat (1,29 g, 5,22 mmol, đương lượng: 1) trong DMF (25,8 ml) ở 22°C được làm ấm đến 70°C và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút để tạo ra sự chuyển hóa gần như hoàn toàn. Huyền phù này đã được để nguội xuống 22°C, chất rắn đã kết tủa được lọc ra (dicalit) và rửa bằng ete (1 x 15 ml). Phần dịch lọc này được làm bay hơi trong HV và dầu màu vàng này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 80 g, EtOAc

trong heptan 0% đến 20% đến 60%) để tạo ra metyl 4-bromo-2-((2-clo-6-formylphenyl)thio)benzoat (1,73 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC-MS: m/z = 385,0 (M + H)+ (khối một đồng vị 383,92)

Thêm titan (IV) etoxit (5,12 g, 4,65 ml, 22,4 mmol, đương lượng: 5) vào dung dịch của metyl 4-bromo-2-((2-clo-6-formylphenyl)thio)benzoat (1,73 g, 4,49 mmol, đương lượng: 1) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (544 mg, 4,49 mmol, đương lượng: 1) trong THF (19 ml) ở 22°C để tạo ra dung dịch trong màu vàng, tiếp theo là gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Huyền phù màu vàng vẩn đục nhẹ đã được để nguội xuống 22°C và được dừng bằng dung dịch NaCl bão hòa (25 ml) để tạo ra huyền phù đặc. Hỗn hợp này được lọc qua dicalit và rửa bằng etyl axetat (2 x 25 ml). Phần dịch lọc này (hệ 2 pha) được chuyển vào phễu tách, lớp nước này được tách ra và lớp chất hữu cơ này được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra hỗn hợp của (E)-metyl 4-bromo-2-((2-(((tert-butylsulfinyl)imino) metyl)-6-clophenyl)thio)benzoat và (E)-etyl 4-bromo-2-((2-(((tert-butylsulfinyl)imino) metyl)-6-clophenyl)thio)benzoat (2,16 g, hiệu suất 97%) dưới dạng bọt màu vàng nhạt.

NMR: hỗn hợp của metyl- và etyl-este tỷ lệ khoảng 7:4.

LC-MS: m/z = 488,1 và 502,1 (M + H)+ (MW đối với khối một đồng vị: 486,97 và 500,98)

Thêm lithi bohydrua (963 mg, 44,2 mmol, đương lượng: 10) vào dung dịch của (E)-metyl 4-bromo-2-((2-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-6-clophenyl)thio)benzoat và (E)-etyl 4-bromo-2-((2-(((tert-butylsulfinyl)imino)metyl)-6-clophenyl)thio)benzoat (ratio 7:4, 2,16 g, 4,42 mmol, đương lượng: 1) trong THF (21,6 ml) ở 22°C trong khi màu chuyển đổi ngay thành màu xanh lá cây đậm và nhiệt độ bên trong tăng lên đến 31°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến 50°C và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 20 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này đã được để nguội xuống 22°C, được dừng từng giọt (sủi bọt và tỏa nhiệt - làm lạnh bằng bể nước đá) bằng dung dịch bão hòa NH4Cl (100 ml) và được chiết hoàn toàn bằng etyl axetat (1 x 50 ml) bằng cách khuấy trong 30 phút cho đến khi khí giải phóng hết. Lớp chất hữu cơ này được rửa bằng KH_2PO_4 5% (1 x 50 ml, pH 5) và dung dịch NaCl bão hòa (1 x 50 ml), được làm khô và được làm bay hơi để tạo ra

sản phẩm thô này dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn được tạo huyền phù trong 20 ml etyl axetat trong điều kiện hồi lưu, bể dầu được loại bỏ, thêm 20 ml heptan thành một phần và được để nguội xuống 22°C trong khi chất rắn kết tủa. Huyền phù này đã được làm lạnh xuống 5°C và được khuấy trong 60 phút, chất rắn này được lọc ra, rửa bằng EtOAc/Hep 1:1 (1 x 10 ml) và được làm khô trong HV để tạo ra N-(2-((5-bromo-2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)-3-clobenzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,538 g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 462,1 (M + H)+ đối với khối một đồng vị 460,99

Thêm 4 M trong dioxan (7,98 ml, 31,9 mmol, đương lượng: 10), vào huyền phù của N-(2-((5-bromo-2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)-3-clobenzyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,478 g, 3,19 mmol, đương lượng: 1) trong metanol (14,8 ml) ở 0°C HCl, được để ấm đến 22°C trong khi chất rắn hòa tan hoàn toàn và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 30 phút để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Sau tổng cộng 60 phút, dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm và được làm khô trong HV để tạo ra (2-((2-(aminometyl)-6-clophenyl)thio)-4-bromophenyl)metanol hydroclorua (1,26 g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 358,0 (M + H)+ (amin tự do MW 356,96 đối với khối một đồng vị)

Thêm pyridin (985 mg, 1,01 ml, 12,5 mmol, đương lượng: 4), tiếp theo là (9H-fluoren-9-yl)metyl (2,5-dioxopyrolidin-1-yl) cacbonat (1,1 g, 3,27 mmol, đương lượng: 1,05) vào dung dịch của (2-((2-(aminometyl)-6-clophenyl)thio)-4-bromophenyl)metanol hydroclorua (1,23 g, 3,11 mmol, đương lượng: 1) trong metanol (73,4 ml) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 3 ngày trong khi chất rắn đã được kết tủa thêm để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Chất rắn này được lọc ra, rửa bằng metanol (2 x 15 ml) và được làm khô trong HV để tạo ra (9H-fluoren-9-yl)metyl 2-((5-bromo-2-(hydroxymetyl)phenyl) thio)-3-clobenzylcarbamat (1,538 g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS: m/z = 562,2 (M + H - H2O)+ (MW 579,03 đối với khối một đồng vị)

Thêm mangan dioxit (4,44 g, 51,1 mmol, đương lượng: 20) vào dung dịch của (9H-fluoren-9-yl)metyl 2-((5-bromo-2-(hydroxymetyl)phenyl)thio)-3-clobenzylcarbamat

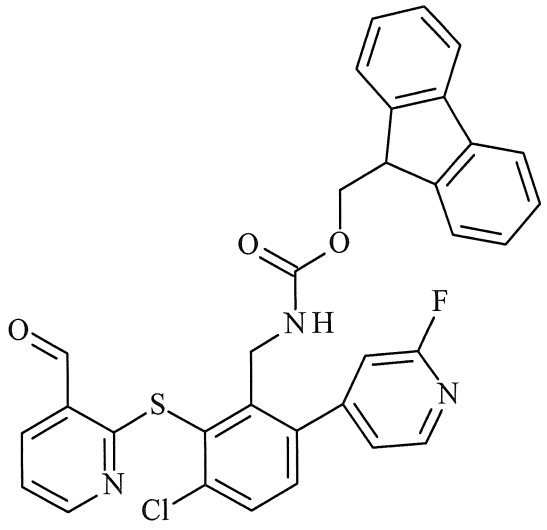
(1,485 g, 2,56 mmol, đương lượng: 1) trong THF (50 ml) và DCM (50 ml) ở 22°C và được khuấy ở nhiệt độ 22°C trong 3 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc (thiết bị lọc màng), rửa bằng THF/DCM 1:1 (2 x 15 ml) và phần dịch lọc này được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô này được tạo huyền phù trong 15 ml MeOH (bể siêu âm trong 30 phút và sau đó, được tạo huyền phù ở 22°C trong 30 phút), chất rắn này được lọc ra, rửa bằng MeOH (2 x 6 ml), được làm khô trong HV để tạo ra (9H-fluoren-9-yl)metyl 2-((5-bromo-2-formylphenyl) thio)-3-clobenzylcarbamat (1,287 g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LC-MS: m/z = 578,0 (M + H)+ đối với khối một đồng vị 577,01

1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1 H), 7,95 (d,J=8,2 Hz, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 2 H), 7,66 - 7,69 (m, 1 H), 7,68 (d, J=7,6 Hz,1 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 2 H), 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,33 (tJ,=7,5 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,31 (dd,J=9,8, 6,5 Hz, 4 H), 4,20 (br d, J=6,5 Hz, 1 H)

Chất trung gian 121

9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-6-(2-flopyridin-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl] phenyl]metyl}carbamat



Thêm axit (2-flopyridin-4-yl)boronic (1,17g, 8,3mmol), Na_2CO_3 (2,2g, 20,8mmol), nước (15mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({6-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-

sulfinamit (4,0g, 6,93mmol) trong dioxan (30mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (801mg, 0,69mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 5 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 25°C, lọc qua tấm xelit và rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (SiO_2; cỡ rây 100-200; 40-80% EtOAc/Hexan) để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(2-flopyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn dính màu vàng nhạt. LC-MS: 593,8 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-6-(2-flopyridin-4-yl)phenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, 3,37mmol) trong THF (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(2-flopyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,2g) chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 376,0 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSU (1,08g, 3,2mmol) trong dioxan (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-3-(2-flopyridin-4-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol hydroclorua (1,2g, 3,2mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol trong diclometan 10%. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-6-(2-flopyridin-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl]metyl}carbamat (2g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 597,8 $[M+H]^+$

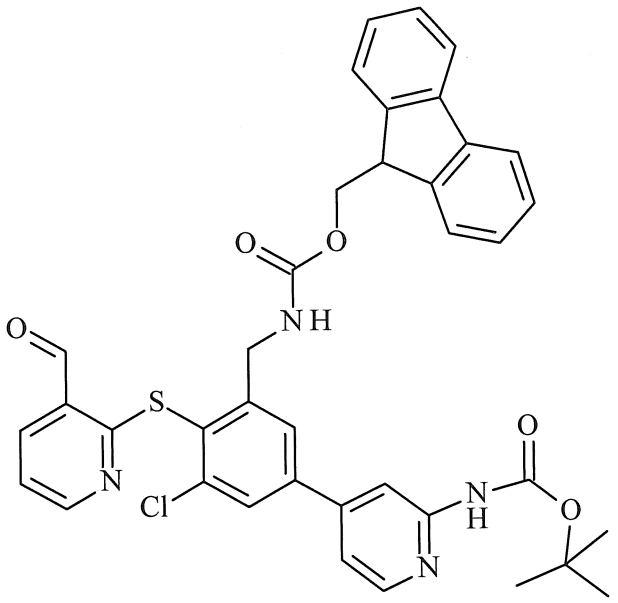
Thêm MnO_2 (5,82g, 67,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-6-(2-flopyridin-4-yl)-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}

phenyl] metyl}carbamat trong DCM:THF (1:1, 30mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (SiO_2; cỡ rây 100-200; EtOAc/Hexan 40-80%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-{[3-clo-6-(2-flopyridin-4-yl)-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl] metyl}carbamat (610mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt có độ tinh khiết LCMS là 90%. LC-MS: 596,0 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,10 (3H, s), 4,14 – 4,19 (2H, m), 7,27 – 7,51 (8H, m), 7,59 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 – 7,98 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,44 – 8,49 (1H, m), 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 122

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-pyridyl]-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl) sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat



Thêm tert-butyl N-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl] carbamat (1,44g, 4,5mmol), Na_2CO_3(11mg, 0,1 mmol), nước (10 mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[5-bromo-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl] sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,46mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và khối phản ứng này được làm sạch bằng argon trong 15 phút. Sau

đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,2g, 0,17mmol) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong ống kín trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[5-(2-amino-4-pyridyl)-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl) silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-phenyl] metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2g) dưới dạng nhựa màu nâu. LC-MS: 590,7 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL, 40mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[5-(2-amino-4-pyridyl)-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl] sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,38mmol) trong THF (10mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-4-(2-amino-4-pyridyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (1,2 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 373,0$[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSU (988,8mg, 2,93mmol) trong 1,4-dioxan (30mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-4-(2-amino-4-pyridyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (1,2g, 2,93mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-80% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-(2-amino-4-pyridyl)-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (1,4g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 594,7$[M+H]^+$

Thêm BOC anhydrua (2,7mL, 11,76mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-(2-amino-4-pyridyl)-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl] sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (1,4g, 2,35mmol) trong tert-butanol (10mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này được bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-pyridyl]-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-

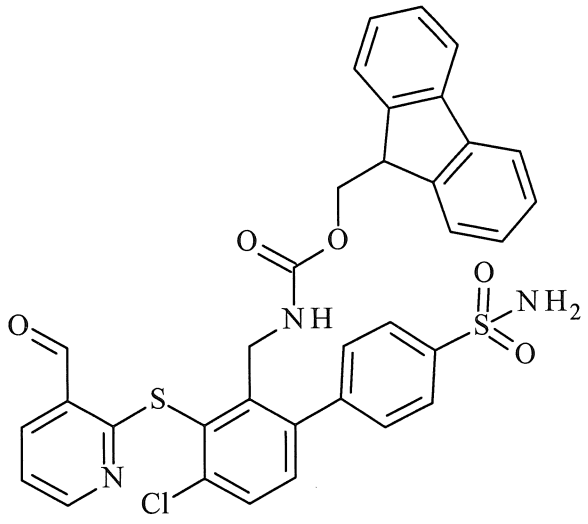
pyridyl]sulfanyl]phenyl] metyl]carbamat (850mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 695,2[M+H]$^+$

Thêm MnO_2 (2,13g, 24,45mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-pyridyl]-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (850mg, 1,22mmol) DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[5-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-pyridyl]-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (425mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 693,1 [M+H]$^+$

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,42 (9H; s); 4,27-4,36 (5H, m), 7,22-7,25 (m; 2H); 7,35-7,40 (4H; m); 7,64-7,87 (2H; m); 7,85-7,87 (2H; m); 7,94 (1H; m); 8,09 (1H; s); 8,34-8,39 2H; m); 8,46 (1H; m); 9,94 (1H; s); 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 123

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(4-sulfamoyl-phenyl)phenyl] metyl]carbamat



Thêm axit (4-aminosulfonylphenyl)boronic (904mg, 4,5mmol), natri cacbonat (1,1g, 10,38mmol), nước (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[6-bromo-2-[[3-[[tert-

butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,46mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và khối phản ứng này được làm sạch bằng argon trong 15 phút. Sau đó, thêm Pd(PPh3)4 (2mg, 0,002mmol) và khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong ống kín trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 4-[3-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-2-[(tert-butylsulfinylamino) metyl]-4-clo-phenyl]benzensulfonamit (2g) dưới dạng nhựa màu nâu. LC-MS: 654,1 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (8,0mL, 32mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 4-[3-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-2-[(tert-butylsulfinylamino) metyl]-4-clo-phenyl]benzensulfonamit (2,0g, 3,06mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 4-[2-(aminometyl)-4-clo-3-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl]benzensulfonamit hydroclorua (1,3g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 435,8 $[M+H]^+$

Thêm Fmoc-OSU (0,93g, 2,75mmol) trong 1,4-dioxan (30mL) vào huyền phù đã được khuấy của 4-[2-(aminometyl)-4-clo-3-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl]benzensulfonamit hydroclorua (1,3g, 2,75mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20,0 mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-6-(4-sulfamoylphenyl) phenyl]metyl]carbamat (1,5g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 657,9$[M+H]^+$

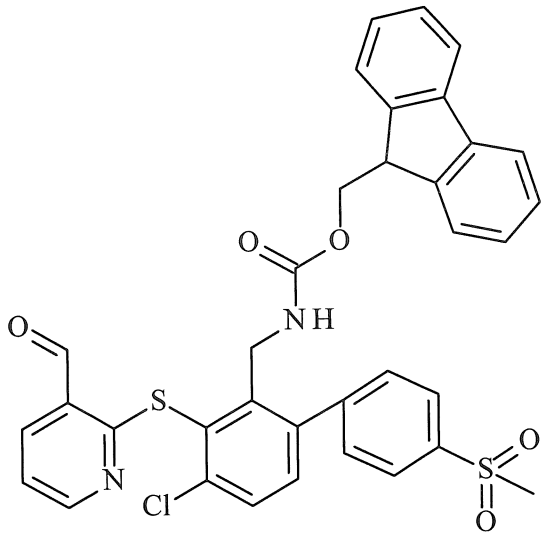
Thêm MnO_2 (3,96g, 45,58mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-6-(4-sulfamoylphenyl) phenyl]metyl]carbamat (1,5g, 2,28mmol) trong DCM:THF (1:1, 30mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra 9H-

fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(4-sulfamoylphenyl) phenyl]metyl] carbamat (640mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 656,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,13-4,11 (5H, m), 7,31-7,45 (7H; m); 7,5-7,72 (5h: m); 7,86-7,90 (4H; m); 8,35 (1H; m); 8,48 (1H; m); 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 124

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(4-metylsulfonyl-phenyl) phenyl] metyl]carbamat



Thêm axit 4-(metylsulfonyl)phenylboronic (0,9g, 4,5mmol), natri cacbonat (1,1g, 10,38mmol), nước (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[6-bromo-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,46mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và khối phản ứng này được làm sạch bằng argon trong 15 phút. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g, 0,17mmol) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong ống kín trong 16 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-6-(4-metylsulfonylphenyl) phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2g) dưới dạng nhựa màu nâu. LC-MS: 653,2 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (8,0mL, 32mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-6-(4-metylsulfonylphenyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,06mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-(4-metylsulfonylphenyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (1,4g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 434,7 $[M+H]^+$

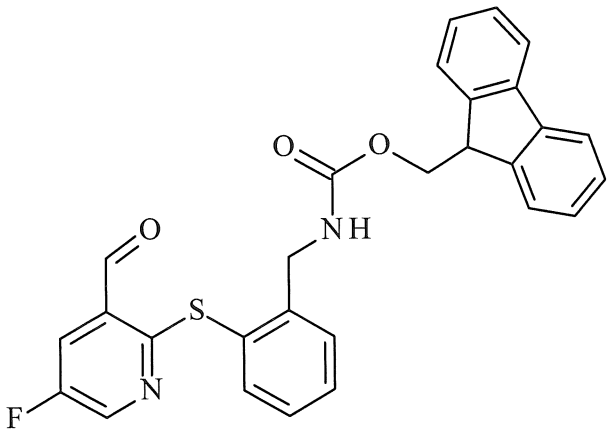
Thêm Fmoc-OSU (1,0g, 2,97mmol) trong 1,4-dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-3-(4-metylsulfonylphenyl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (1,4g, 2,97mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol trong DCM 10%. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-6-(4-metylsulfonylphenyl)phenyl]metyl]carbamat (1,8g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 656,8 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (4,76g, 54,78mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-6-(4-metylsulfonylphenyl) phenyl]metyl]carbamat (1,8g, 2,74mmol) trong DCM:THF (1:1, 80mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(4-metylsulfonyl-phenyl)phenyl]-metyl]carbamat (920 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 654,9 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 3,18 (3H; s); 4,03-4,11 (5H, m), 7,30-7,38 (3H; m); 7,38-7,45 (3H; m); 7,58 (1H; m); 7,64-7,71 (5h; m); 7,89 (2H; m); 7,95-7,97 (2H; m); 8,35 (1H; br d; J = 7,04 Hz); 8,48 (1H; m); 10,20 (1H, s).

Chất trung gian 125

(9H-Fluoren-9-yl)metyl 2-((5-flo-3-formylpyridin-2-yl)thio)benzylcarbamat



Thêm Cs_2CO_3 (7,267 g, 22,29 mmol), tiếp theo là 2-clo-5-flopyridin-3-carbaldehyt (2,371 g, 14,86 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-sulfanylbenzoat (2,5 g, 14,86 mmol) trong DMF (30 ml)và được gia nhiệt ở 70°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thu được như vậy, được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-6%) dưới dạng dung môi rửa giải để tạo ra metyl 2-[(5-flo-3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]benzoat (2,65 g, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 292,0 $[M+H]^+$.

Thêm etylen glycol (1,5 ml, 26,78 mmol), p-TSA (0,17 g, 0,89 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(5-flo-3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]benzoat (2,6 g, 8,93 mmol) trong toluen (50 ml) và được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-10%) làm dung môi rửa giải để tạo ra metyl 2-{[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo pyridin-2-yl]sulfanyl}benzoat (2,26 g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. LC-MS: 335,7 $[M+H]^+$.

Thêm $LiBH_4$ (0,292 g, 13,42 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-{[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flopyridin-2-yl]sulfanyl}benzoat (1,5 g, 4,47 mmol) trong THF (15 ml) ở 0°C và được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong

chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-10%) làm dung môi rửa giải để tạo ra (2-{[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flopyridin-2-yl]sulfanyl} phenyl)metanol (855 mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 308,1 $[M+H]^+$.

Thêm DPPA (0,3 ml, 1,22 mmol), tiếp theo là DBU (0,2 ml, 1,22 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của (2-{[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flopyridin-2-yl]sulfanyl} phenyl)metanol (250 mg, 0,81 mmol) trong THF (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-8%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 2-{[2-(azidometyl)phenyl]sulfanyl}-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flopyridin (200 mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. LC-MS: 332,9 $[M+H]^+$.

Thêm 1,3-propandithiol (6,5 ml, 0,06 mmol), Et_3N (0,2 ml, 1,20 mmol), $NaBH_4$ (34 mg, 0,90 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 2-{[2-(azidometyl)phenyl] sulfanyl}-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flopyridin (200 mg, 0,60 mmol) trong 2-propanol (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng chạy sắc ký cột amin silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra (2-{[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flopyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)metanamin (125 mg, hiệu suất 68%) dưới dạng chất lỏng không màu. LC-MS: 306,8 $[M+H]^+$.

Thêm Fmoc-OSu (440,44 mg, 1,31 mmol) trong axetonitril (8 ml) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl] metanamin (400 mg, 1,31 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (5 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô, thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combi flash bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-10%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2-pyridyl]

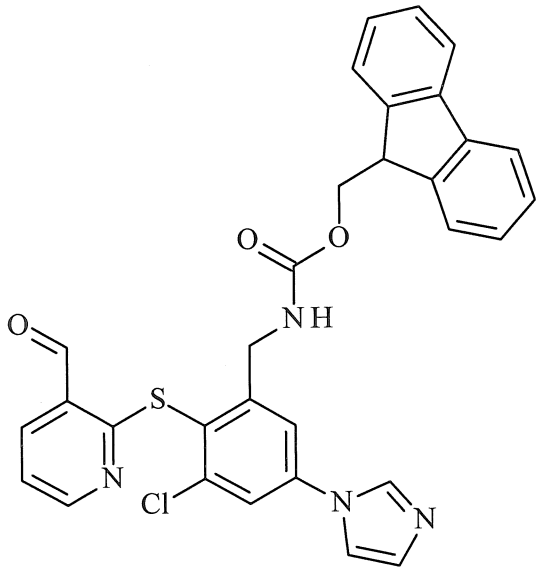
sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (330 mg, hiệu suất 47,82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 528,8 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch nước HCl (12N, 3ml, 36 mmol) vào dung dịch của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[[3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (485 mg, 0,920 mmol) trong axeton (15ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, pha loãng phần cặn này bằng nước (10 ml), dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10ml) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-8%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({2-[(5-flo-3-formyl pyridin-2-yl)sulfanyl]phenyl}metyl)carbamat (146 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 484,9 $[M+H]^+$.

1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*,) δ 4,20 (3H, d, J = 5,6Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,31-7,35 (4H, m), 7,41 (2H, d, J = 7,4Hz), 7,49 (2H, dd, J = 15,3, 7,3Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,3Hz), 7,76 (1H, t, J = 4,5Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,2Hz), 8,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,7Hz), 8,54 (1H, d, J = 3,2Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 126

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-imidazol-1-yl-phenyl]metyl]carbamat



Thêm Imidazol (70,66mg, 1,04mmol), K_3PO_4 (0,37g, 1,73mmol) và DMEDA (0,04mL, 0,35mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[5-bromo-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (500mg, 0,86mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) và được khử khí trong môi trường argon trong 5 phút. Sau đó, CuI (32,94mg, 0,17mmol) vào dung dịch này thêm và được gia nhiệt ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết bằng etyl axetat và lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (MeOH trong DCM 1%-10%) để tạo ra N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-5-imidazol-1-yl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (125mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 565,0 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (4,0mL, 16mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-5-imidazol-1-yl-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (500mg, 0,88mmol) trong THF (10mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-imidazol-1-yl-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (300mg) dưới dạng nhựa màu nâu nhạt. LC-MS: 346,9 $[M+H]^+$

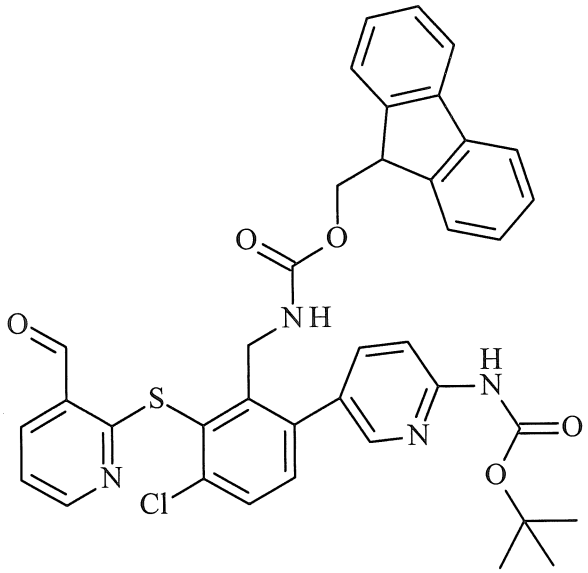
Thêm Fmoc-OSU (264mg, 0,78mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-imidazol-1-yl-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl] metanol hydroclorua (300mg, 0,78mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-imidazol-1-yl-phenyl]metyl]carbamat.

Thêm MnO_2 (1222mg, 14,06mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-imidazol-1-yl-phenyl] metyl]carbamat (400mg, 0,7mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 0-3% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-imidazol-1-yl-phenyl] metyl]carbamat (127 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 566,7 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,02-4,08 (1H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 4,28-4,48 (2H, m) 7,18 (1H; m); 7,27-7,26 (2H, m), 7,35-7,39 (3H, m), 7,65-7,67 (2H, m), 7,81-7,82 (2H, m), 7,85-7,86 (2H; m); 7,89-7,90 (1H; m); 8,36-8,43 (3H; m); 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 127

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-[6-(tert-butoxycarbonylamino)-3-pyridyl]-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl) sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat



Thêm 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (989,8mg, 4,5mmol), natri cacbonat (1,1g, 10,38mmol), nước (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[6-bromo-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,46mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và khối phản ứng được làm sạch bằng argon trong 15 phút. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (199,97mg, 0,170mmol) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong ống kín trong 16 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[6-(6-amino-3-pyridyl)-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-phenyl] metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2g) dưới dạng nhựa màu nâu nhạt. LC-MS: 590,7 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10,0mL, 40 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[6-(6-amino-3-pyridyl)-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl] sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,38mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-3-(6-amino-3-pyridyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (1,3g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 372,8 $[M+H]^+$

Thêm Fmoc-OSU (1,07g, 3,18 mmol) trong 1,4-dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-3-(6-amino-3-pyridyl)-6-clo-phenyl]sulfanyl-3-

pyridyl]metanol hydroclorua (1,3g, 3,18 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol trong DCM 10%. Lớp chất hữu cơ được tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 0-5% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-(6-amino-3-pyridyl)-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (1,2g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 594,8 $[M+H]^+$

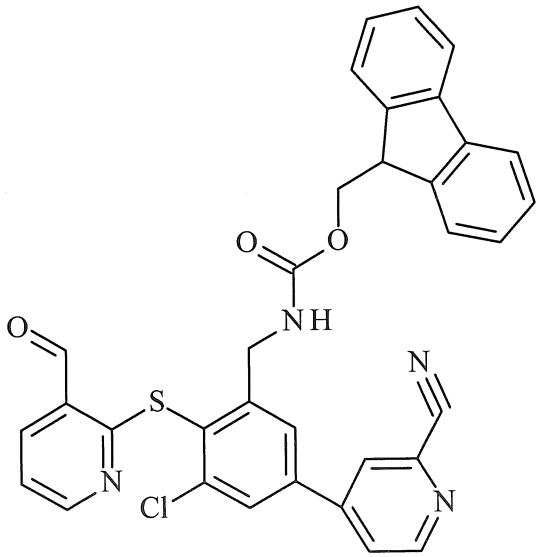
Thêm BOC anhydrua (2,32mL, 10,08mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-(6-amino-3-pyridyl)-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl] sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (1,2g, 2,02mmol) in tert-butanol (10mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Khối phản ứng này was được bay hơi dưới áp suất giảm và sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 5-40% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-[6-(tert-butoxycarbonylamino)-3-pyridyl]-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl] metyl]carbamat (800mg, 1,15mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 695,0 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (2,0g, 23,01mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-[6-(tert-butoxycarbonylamino)-3-pyridyl]-3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (800mg, 1,15mmol) trong DCM:THF (1:1, 40mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[6-[6-(tert-butoxycarbonyl-amino)-3-pyridyl]-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (420mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 693,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,46 (9H; s); 4,27-4,36 (5H, m), 7,22-7,25 (7H; m); 7,57-7,70 (4H; m); 7,80-7,89 (4H; m); 8,30-8,35 (2H; m); 8,47 (1H; m); 9,91 (1H; s); 10,21 (1H; s).

Chất trung gian 128

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-5-(2-xyano-4-pyridyl)-2-[(3-formyl-2-pyridyl)-sulfanyl]phenyl]metyl] carbamat



Thêm 4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carbonitril (1,03g, 4,5mmol), Na_2CO_3 (1,1g, 10,3mmol) vào dung dịch đã được khuấy của hợp chất N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2g, 3,46mmol) trong dioxan (20mL) và được khử khí trong 10 phút trong môi trường argon. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (200mg, 0,173mmol) vào dung dịch này và một lần nữa được khử khí trong 10 phút. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm nguội xuống 25°C, lọc qua tấm xelit, rửa bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ đã tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silic oxit (SiO_2; cỡ rây 100-200; etyl axetat trong hexan 10%-60%) để tạo ra N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]-oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-5-(2-xyano-4-pyridyl) phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (850mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 600,9 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-5-(2-xyano-4-pyridyl)

phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (850mg, 1,41mmol) trong THF (20mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 4-[3-(aminometyl)-5-clo-4-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]pyridin-2-carbonitril hydroclorua (550mg), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 382,7 $[M+H]^+$

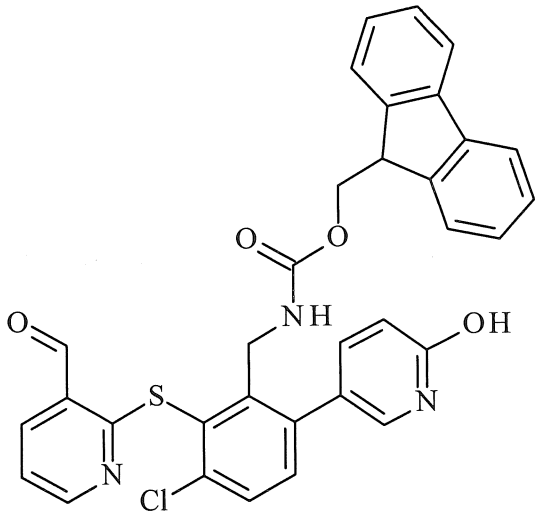
Thêm Fmoc-OSU (442mg, 1,31mmol) trong dioxan (20mL) vào huyền phù đã được khuấy của 4-[3-(aminometyl)-5-clo-4-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl]pyridin-2-carbonitril hydroclorua (550mg, 1,31mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol trong DCM 10%. Lớp chất hữu cơ đã tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-5-(2-xyano-4-pyridyl)-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (750mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 605,0 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (2,15g, 24,79mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-5-(2-xyano-4-pyridyl)-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl] metyl]carbamat (750mg, 1,24 mmol) trong DCM:THF (1:1, 60 mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silic oxit (SiO_2; cỡ rây 100-200; etyl axetat trong hexan 10%-50%) để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-5-(2-xyano-4-pyridyl)-2-[(3-formyl-2-pyridyl) sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat (430mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 603,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,02-4,08 (1H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 4,28-4,29 (2H, m) 7,27-7,26 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,65-7,67 (2H, m), 7,86-7,87 (4H, m), 8,11-8,12 (1H; m); 8,14-8,15 (1H; m); 8,38-8,40 (1H; m); 8,40-8,41 (1H; m); 8,51-8,52 (1H; m); 8,78 (1H; br d; J = 7,2 giờ z) 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 129

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(6-hydroxy-3-pyridyl)phenyl] metyl]carbamat



Thêm (6-hydroxypyridin-3-yl)boronic axit (0,62g, 4,5mmol), natri cacbonat (1,1g, 10,38mmol), nước (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[6-bromo-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,46mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và khối phản ứng được làm sạch bằng argon trong 15 phút. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (199,97mg, 0,17mmol) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong bình gắn kín trong 16 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-6-(6-hydroxy-3-pyridyl) phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2g) dưới dạng gôm màu vàng nhạt. LC-MS: 592,1. $[M+H]^+$.

Thêm HCl 4M trong dioxan (12,0 mL, 48 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-6-(6-hydroxy-3-pyridyl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,38 mmol) trong THF (20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 5-[2-(aminometyl)-4-clo-3-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]pyridin-2-ol hydroclorua (1,3g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 374,0 $[M+H]^+$.

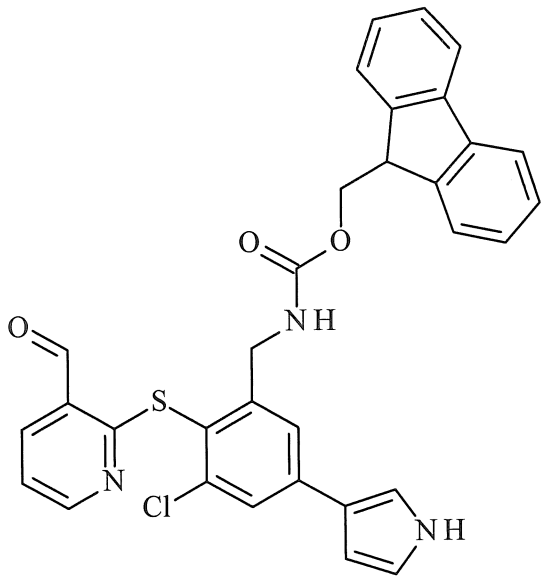
Thêm Fmoc-OSU (1,07g, 3,18mmol) trong 1,4-dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của 5-[2-(aminometyl)-4-clo-3-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl]pyridin-2-ol hydroclorua (1,3g, 3,18mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng metanol trong DCM 10%. Lớp chất hữu cơ đã tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl] sulfanyl]-6-(6-hydroxy-3-pyridyl)phenyl]metyl]carbamat (1,5g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS: 596,0 $[M+H]^+$.

Thêm MnO_2 (4,37g, 50,33mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-6-(6-hydroxy-3-pyridyl) phenyl]metyl]carbamat (1,5g, 2,52mmol) trong DCM/THF(1:1, 40mL) và khối phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng metanol trong DCM 0-3% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-6-(6-hydroxy-3-pyridyl) phenyl]metyl]carbamat (140mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 593,9 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,13-4,19 (5H, m), 7,32-7,34 (3H, m), 7,40-7,42 (4H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,65-7,67 (3H, m), 7,82 (2H, brd, J = 6,92 giờ z), 8,34 (1H, brd, J = 5,2 giờ z), 8,45 (1H, s), 10,20 (1H, s), 11,81 (1H, s).

Chất trung gian 130

9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-(1H-pyrol-3-yl)phenyl]metyl]carbamat



Thêm tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrol-1-carboxylat (1,32g, 4,5mmol), natri cacbonat (1,1g, 10,38mmol), nước (10mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[5-bromo-2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]-sulfanyl]-3-clo-phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,46mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và khối phản ứng này được làm sạch bằng argon trong 15 phút. Sau đó, thêm $Pd(PPh_3)_4$ (199,89mg, 0,17mmol) và khối phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong bình gắn kín trong 16 giờ. Khối phản ứng này lọc qua tầng xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-5-(1H-pyrol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2g) dưới dạng nhựa màu vàng. LC-MS: 564,3. $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (6,0mL, 24 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-[[3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-pyridyl]sulfanyl]-3-clo-5-(1H-pyrol-3-yl)phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (2,0g, 3,54mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-(1H-pyrol-3-yl)phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (1,3g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 345,8 $[M+H]^+$

Thêm Fmoc-OSU (1,15g, 3,4 mmol) trong 1,4-dioxan (40mL) vào huyền phù đã được khuấy của [2-[2-(aminometyl)-6-clo-4-(1H-pyrol-3-yl)phenyl]sulfanyl-3-

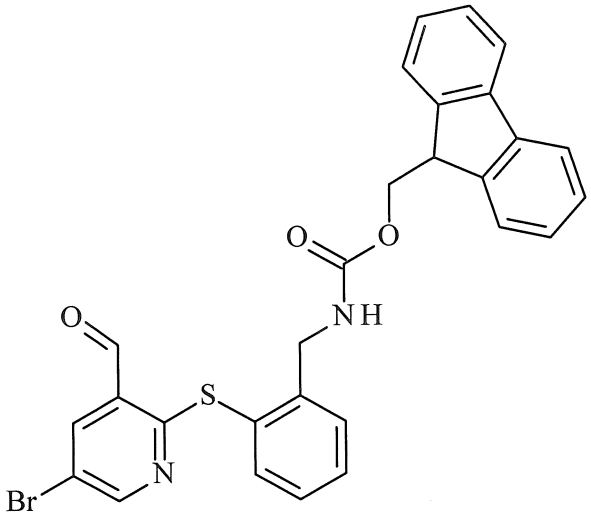
pyridyl]metanol hydroclorua (1,3g, 3,4mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (20mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, khối phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ đã tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-(1H-pyrol-3-yl)phenyl] metyl]carbamat (1,5g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 568,0 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (4,59g, 52,81mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-5-(1H-pyrol-3-yl) phenyl] metyl]carbamat (1,5g, 2,64mmol) trong DCM/THF (1:1, 60mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng cột silic oxit thường bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan 10-50% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-5-(1H-pyrol-3-yl)-phenyl]metyl] carbamat (535 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 566,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 4,19-4,28 (5H, m), 6,48 (1H; brs); 6,85 (1H; brs); 7,28-7,29 (2H; m); 7,32-7,37 (2H; m); 7,47-7,42 (2H; m); 7,53 (1H; brs); 7,69-7,70 (3H; m); 7,81-7,83 (1H; m); 7,88 (2H; d; J = 7,44 Hz); 8,34 (1H; d; J = 7,0 Hz); 8,34 (1H; brs); 10,21 (1H, s); 11,13 (1H; s).

Chất trung gian 131

(9H-Fluoren-9-yl)metyl 2-((5-bromo-3-formylpyridin-2-yl)thio)benzylcarbamat



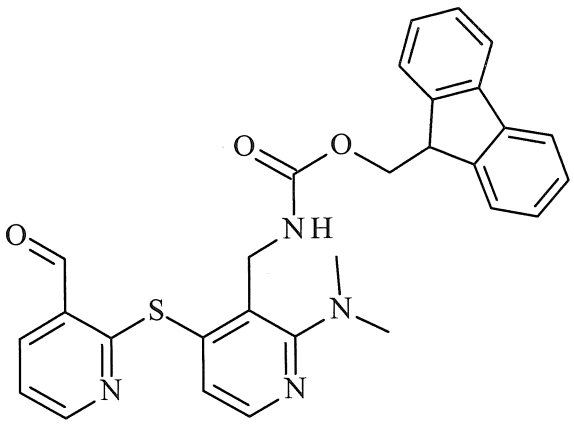
Nguyên liệu này được điều chế tương tự với Chất trung gian 125 bắt đầu từ 5-bromo-2-clo-pyridin-3-carbaldehyt và metyl thiosalixylat, ngoại trừ công đoạn cuối cùng đã được thực hiện như sau.

Thêm pyridini p-toluensulfonat (204,62 mg, 0,810 mmol) vào dung dịch của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[[5-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-pyridyl]sulfanyl] phenyl] metyl]carbamat (800 mg, 1,36 mmol) trong axeton (15 ml) và nước (3 ml) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 25 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, pha loãng phần cặn bằng nước (20 ml), dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa 5% (10 ml) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-8%) làm dung môi rửa giải để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-[(5-bromo-3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl] carbamat (120 mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 545,2 $[M+H]^+$.

1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 4,19 (3H, d, *J* = 5,8Hz), 4,30 (2H, d, *J* = 7,0Hz), 7,34 (4H, d, *J* = 7,1Hz), 7,42 (2H, t, *J* = 7,5Hz), 7,49 (2H, dd, *J* = 12,8, 7,1Hz), 7,69 (2H, d, *J* = 7,7Hz), 7,75 (1H, t, *J* = 5,8Hz), 7,89 (2H, d, *J* = 7,2Hz), 8,58 (2H, s), 10,13 (1H, s).

Chất trung gian 132

(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((2-(dimetylamino)-4-((3-formylpyridin-2-yl)thio)pyridin-3-yl)metyl)carbamat



Thêm axit trifloaxetic (0,49 ml, 6,44 mmolvào dung dịch đã được khuấy của axit 2-MERCAPTONICOTIC (10 g, 64,45 mmol) trong DMSO (40 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm nguội xuống 0°C, DMF (100 ml) và sau đó thêm kali cacbonat (8,91 g, 64,45 mmol) và được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Sau đó, thêm từ từ iodometan (12,04 ml, 193,34 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 0°C, thêm từ từ dung dịch của axit axetic (13 ml) trong nước (150 ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 25°C trong 6 giờ. Lọc chất rắn màu trắng kết tủa, rửa bằng nước (3x70 ml), tiếp theo là hexan (3x30 ml), làm khô trong chân không để tạo ra metyl 2-[(3-metoxycarbonyl-2-pyridyl)disulfanyl]pyridin-3-carboxylat (8,24 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 336,6 $[M+H]^+$.

Thêm liên tiếp triphenyl phosphin (8,95 g, 34,13 mmol) và nước (18 ml) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(3-metoxycarbonyl-2-pyridyl)disulfanyl] pyridin-3-carboxylat (8,2 g, 24,38 mmol) trong 1,4-dioxan (34 ml) ở 25°C và gia nhiệt ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn thu được như vậy được pha loãng bằng EtOH (85 ml) và gia nhiệt ở 75°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được để lạnh từ từ xuống 25°C, tiếp theo là xuống 0°C trước 4 giờ. Chất rắn sau đó được thu gom bằng cách lọc và được làm khô kỹ trong chân không để tạo ra metyl

2-sulfanylpyridin-3-carboxylat (7,54 g, hiệu suất 69,17% qua 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 170,1 $[M+H]^+$.

Thêm kali cacbonat (1306,91 mg, 9,46 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-sulfanylpyridin-3-carboxylat (800 mg, 4,73 mmol) trong DMF (8 ml) ở 0°C thành các phần và được khuấy trong 15 phút. Sau đó, thêm từ từ 2-clo-4-flo-pyridin-3-carbaldehyt (829,81 mg, 5,2 mmol) trong DMF (2 ml) ở cùng nhiệt độ và để từ từ đến nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, dừng bằng axit axetic (0,5 ml), tiếp theo là nước (12 ml) và khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Chất rắn màu vàng kết tủa như vậy, được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng n-hexan và sau đó, làm khô trong chân không để tạo ra metyl 2-[(2-clo-3-formyl-4-pyridyl)sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (1,05 g, hiệu suất 71,93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 308,8 $[M+H]^+$.

Trong bình gắn kín, thêm dimetyl amin (2M trong THF, 16,19 ml, 32,39 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(2-clo-3-formyl-4-pyridyl)sulfanyl] pyridin-3-carboxylat (1,0 g, 3,24 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) và gia nhiệt ở 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel, bằng cách sử dụng etyl axetat trong n-hexan (0-30%) làm dung môi rửa giải để tạo ra metyl 2-[[2-(dimetylamino)-3-formyl-4-pyridyl]sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (930 mg, hiệu suất 90,47%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 317,8 $[M+H]^+$.

Thêm 2-metyl-2-propansulfinamit (347,53 mg, 2,87 mmol) và titan(IV) etoxit (1,8 ml, 8,6 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[[2-(dimetylamino)-3-formyl-4-pyridyl]sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (910 mg, 2,87 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml) và gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng nước muối (30 ml), thêm etyl axetat (50 ml) và lọc. Lớp nước này được chiết bằng etyl axetat, các lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng silicagel chạy sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0-20%) làm dung môi rửa giải để tạo ra etyl 2-[[3-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-2-(dimetylamino)-4-pyridyl]sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (1,22

g, thô, hỗn hợp của etyl và isopropyleste) dưới dạng chất lỏng nhớt màu nâu, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 434,6, 448,6 $[M+H]^+$.

Thêm từ từ lithi nhôm hydrua (2M trong THF, 2,7 ml, 5,52 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của etyl 2-[[3-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]-2-(dimetylamino)-4-pyridyl] sulfanyl]pyridin-3-carboxylat (1,2 g, 2,76 mmol) trong tetrahydrofuran (15 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được để từ từ đến nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri sulfat bão hòa (25 ml), pha loãng bằng etyl axetat (50 ml) và lọc. Lớp nước sau đó được chiết bằng etyl axetat, các lớp chất hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra N-[[2-(dimetylamino)-4-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-pyridyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1,01 g, thô) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 394,8 $[M+H]^+$.

Thêm hydro clorua (4 M trong dioxan) (15,0 ml) vào dung dịch đã được khuấy của N-[[2-(dimetylamino)-4-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-pyridyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1 g, 2,53 mmol) trong metanol (10 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được để đến 25°C và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra [2-[[3-(aminometyl)-2-(dimetylamino)-4-pyridyl]sulfanyl]-3-pyridyl]metanol hydroclorua (805 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 291,2 $[M+H]^+$.

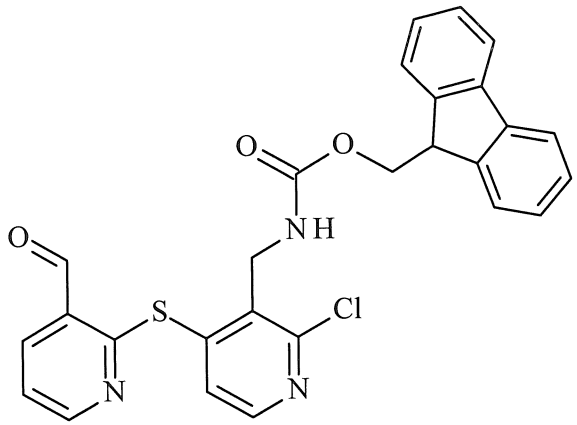
Thêm Fmoc-OSu (825,68 mg, 2,45 mmol) trong axetonitril (20 ml) vào dung dịch đã được khuấy của [2-[[3-(aminometyl)-2-(dimetylamino)-4-pyridyl]sulfanyl]-3-pyridyl] metanol hydroclorua (800 mg, 2,45 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% (15,0 ml, 2,45 mmol) và khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng etyl axetat. Các lớp chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách nghiền với etyl axetat trong n-hexan 30% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(dimetylamino)-4-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]-3-pyridyl]metyl] carbamat (680 mg, hiệu suất 46%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 512,8$[M+H]^+$.

Thêm mangan (IV) oxit (1695,93 mg, 19,51 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(dimetylamino)-4-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]-sulfanyl] -3-pyridyl]metyl]carbamat (500 mg, 0,980 mmol) trong diclometan (10 ml) và tetrahydrofuran (10 ml) và khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc hỗn hợp phản ứng và cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được như vậy được tinh chế bằng cách nghiền với etyl axetat trong n-hexan 20% để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[[2-(dimetylamino)-4-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-pyridyl]metyl]carbamat (247,7 mg, hiệu suất 49,74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 330,1$[M+H]^+$.

1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 2,83 (6H, s), 4,19 (1H, d, *J* = 6,6Hz), 4,23 (2H, d, *J* = 6,9Hz), 4,28 (2H, d, *J* = 3,9Hz), 6,92 (1H, d, *J* = 5,0Hz), 7,30 (2H, t, *J* = 7,1Hz), 7,36 – 7,48 (3H, m), 7,52 – 7,59 (1H, m), 7,66 (2H, d, *J* = 7,4Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 7,4Hz), 8,12 (1H, d, *J* = 5,1Hz), 8,28 – 8,35 (1H, m), 8,53 (1H, dd, *J* = 4,6, 1,6Hz), 10,19 (1H, s).

Chất trung gian 133

(9H-Fluoren-9-yl)metyl ((2-clo-4-((3-formylpyridin-2-yl)thio)pyridin-3-yl)metyl)-carbamat



Thêm axit trifloaxetic (0,49 ml, 6,44 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của axit 2-mercaptonicotinic (10 g, 64,45 mmol) trong DMSO (40 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 0°C, sau đó, thêm DMF (100 ml) và kali cacbonat (8,91 g, 64,45 mmol) và được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Sau đó, thêm từ từ iodometan (12,04 ml, 193,34 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng

này sau đó được làm nguội xuống 0°C, thêm từ từ dung dịch của axit axetic (13 ml) trong nước (150 ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 25°C trong 6 giờ. Lọc chất rắn màu trắng kết tủa, rửa bằng nước (3x70 ml), tiếp theo là hexan (3x30 ml), làm khô trong chân không để tạo ra metyl 2-[(3-metoxycarbonyl-2-pyridyl)disulfanyl]pyridin-3-carboxylat (8,24 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 336,6 $[M+H]^+$.

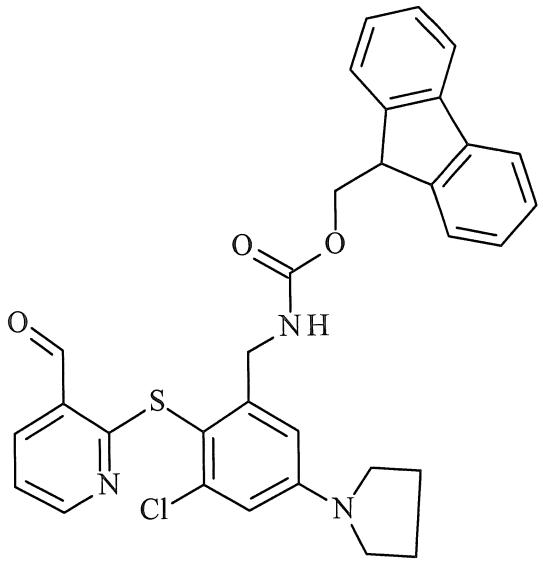
Thêm liên tiếp triphenyl phosphin (8,95 g, 34,13 mmol) và nước (18 ml) vào dung dịch đã được khuấy của metyl 2-[(3-metoxycarbonyl-2-pyridyl)disulfanyl] pyridin-3-carboxylat (8,2 g, 24,38 mmol) trong 1,4-dioxan (34 ml) ở 25°C và gia nhiệt ở 65°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn thu được như vậy được pha loãng bằng EtOH (85 ml) và gia nhiệt ở 75°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm nguội từ từ xuống 25°C sau đó xuống 0°C trước 4 giờ. Chất rắn sau đó được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra metyl 2-sulfanylpyridin-3-carboxylat (7,54 g, hiệu suất 69,17% qua 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 170,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất ở đề mục này sau đó được điều chế tương tự với Chất trung gian 63 bắt đầu từ 2-clo-4-flo-pyridin-3-carbaldehyt và metyl 2-sulfanylpyridin-3-carboxylat. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (655 mg). MS ESI (m/z): 502,0 $[(M+H)^+]$.

1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 4,18 (1H, d, J = 6,2Hz), 4,24 (2H, d, J = 6,8Hz), 4,37 (2H, d, J = 4,2Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,3Hz), 7,40 (2H, t, J = 7,4Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,4, 5,0Hz), 7,50 (1H, d, J = 5,0Hz), 7,67 (3H, d, J = 7,3Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,4Hz), 8,35 – 8,39 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 3,3Hz), 10,18 (1H, s).

Chất trung gian 134

9H-Fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl) sulfanyl]-5-(pyrolidin-1-yl) phenyl}metyl)carbamat



Thêm pyrolidin (73,955 mg, 1,04 mmol) và natri butoxit bậc ba (224,844 mg, 2,34 mmol) vào dung dịch đã được khuấy của N-({5-bromo-2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)-oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clophenyl}metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (500 mg, 0,867 mmol) trong toluen (5mL) và được khử khí trong môi trường argon trong 5 phút. Sau đó, thêm 2-ditertiary butyl phosphino biphenyl (23,272 mg, 0,078 mmol) và $Pd(dba)_2$ (39,861 mg, 0,069 mmol) vào dung dịch này và được gia nhiệt đến 110°C trong 16 giờ. Khối phản ứng được lọc qua tấm xelit và phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra N-({2-[(3-{[(tert-Butyldimetylsilyl) oxy] metyl} pyridin-2-yl) sulfanyl]-3-clo-5-(pyrolidin-1-yl) phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (500 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 584,3 $[M+H]^+$

Thêm HCl 4M trong dioxan (5mL) vào dung dịch đã được khuấy của N-({2-[(3-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)sulfanyl]-3-clo-5-(pyrolidin-1-yl)phenyl} metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (600 mg,1,058 mmol) trong MeOH (10mL), ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl] sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol dưới dạng muối HCl (350mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS: 349,8 $[M+H]^+$

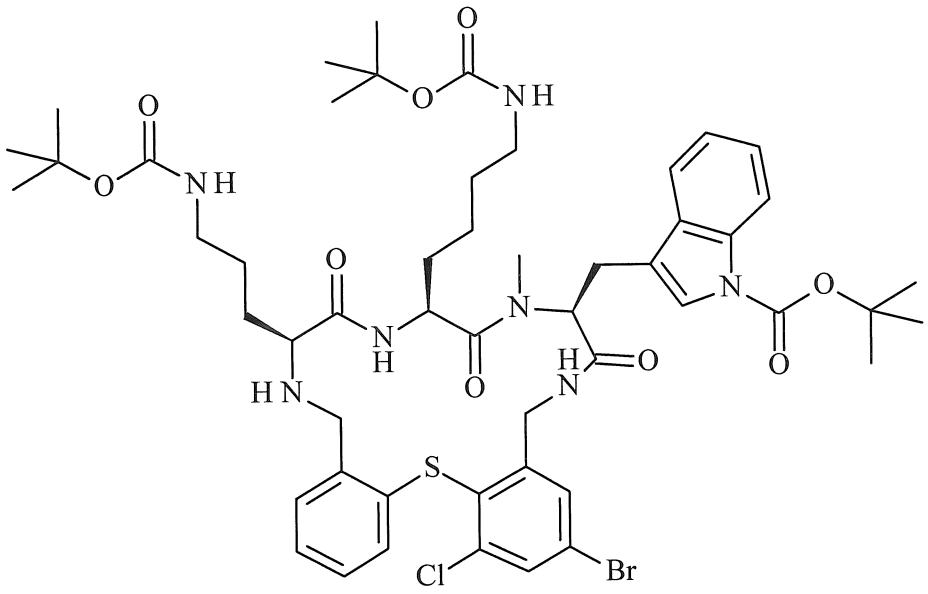
Thêm Fmoc OSU (966 mg, 2,865 mmol) trong dioxan (10mL) vào huyền phù đã được khuấy của (2-{[2-(aminometyl)-6-clo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]sulfanyl}pyridin-3-yl)metanol muối HCl (1,0 g, 2,865 mmol) trong $NaHCO_3$ 5% (10mL) ở 25°C và khối phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Sau đó, khối phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp chất hữu cơ đã tách ra được rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng natri sulfat và được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyrolidin-1-yl)phenyl)metyl]carbamat (1,1g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 571,8 $[M+H]^+$

Thêm MnO_2 (2,512 g, 28,897 mmol)) vào dung dịch đã được khuấy của 9H-fluoren-9-ylmetyl N-[(3-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}-5-(pyrolidin-1-yl)phenyl) metyl]carbamat (1,1 g,1,926 mmol) trong DCM/THF (1:1, 20mL) và khối phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Khối phản ứng này được lọc qua tấm xelit, phần dịch lọc được bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được như vậy được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột combi-flash (40g; EtOAC/Hexan 40-80%) để tạo ra hỗn hợp không tinh khiết, hỗn hợp này cuối cùng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 9H-fluoren-9-ylmetyl N-({3-clo-2-[(3-formylpyridin-2-yl)sulfanyl]-5-(pyrolidin-1-yl)phenyl}metyl)carbamat (150 mg, hiệu suất 10%, 4 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS: 570,0 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 1,90-1,95 (4H, m), 3,23 (4H, m), 4,20-4,27 (5H, m), 6,51 (1H, s), 6,62(1H,s) 7,30-7,32 (3H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 7,68 (2H, d, J=7,2Hz), 7,70 (1H, m), 7,90(2H,d, J=7,12Hz), 8,31 (1H, m), 8,4(1H,s), 10,21 (1H, s).

Chất trung gian 135

Este tert-butyl của axit 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-tert-butoxycarbonylamino-butyl)-18-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-bromo-4-clo-13-metyl-11,14,17-trioxo-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ylmetyl]-indol-1-carboxylic



Chất trung gian 135 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit, nhưng các nhóm bảo vệ BOC được giữ nguyên vẹn (không loại bảo vệ TFA) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

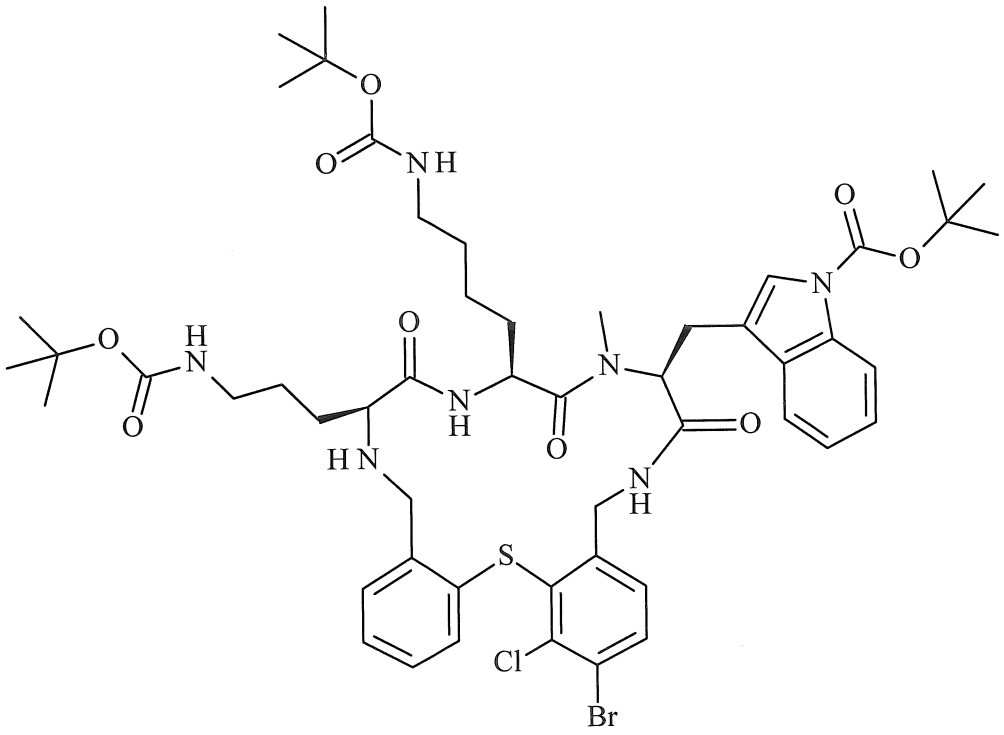
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 89

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 1082,37; theo thực tế 1082,5

Chất trung gian 136

Este tert-butyl của axit 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-tert-butoxycarbonylamino-butyl)-18-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-5-bromo-4-clo-13-metyl-11,14,17-trioxo-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ylmetyl]-indol-1-carboxylic



Chất trung gian 136 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit, nhưng các nhóm bảo vệ BOC được giữ nguyên vẹn (không loại bảo vệ TFA) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

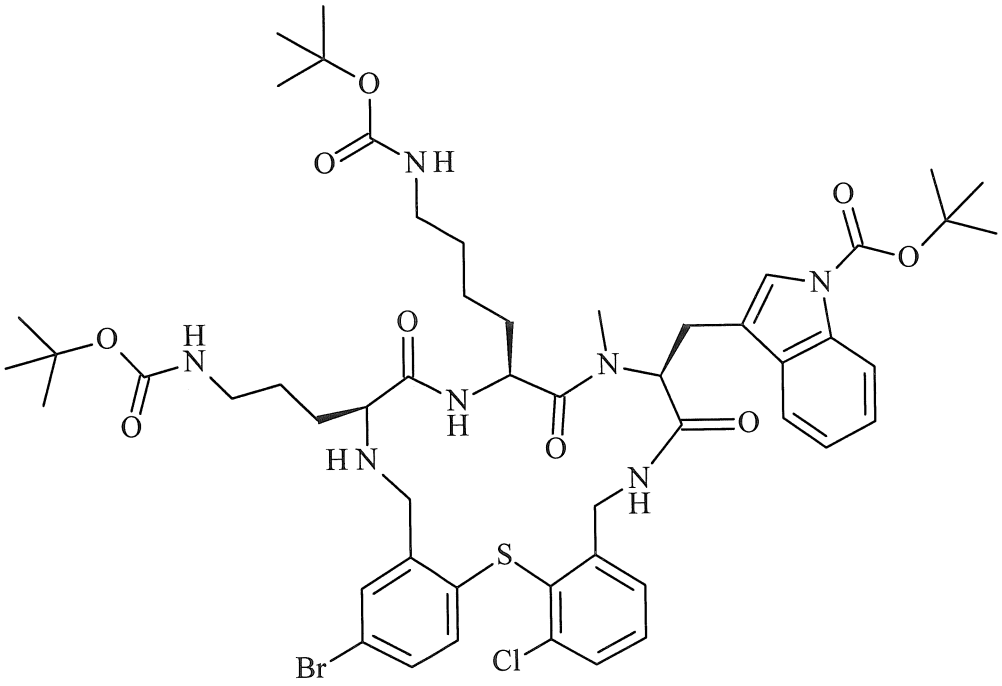
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 100

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 1082,37; theo thực tế 1082,5

Chất trung gian 137

Este tert-butyl của axit 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-tert-butoxycarbonylamino-butyl)-18-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-23-bromo-4-clo-13-metyl-11,14,17-trioxo-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ylmetyl]-indol-1-carboxylic



Chất trung gian 137 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit, nhưng các nhóm bảo vệ BOC được giữ nguyên vẹn (không loại bảo vệ TFA) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

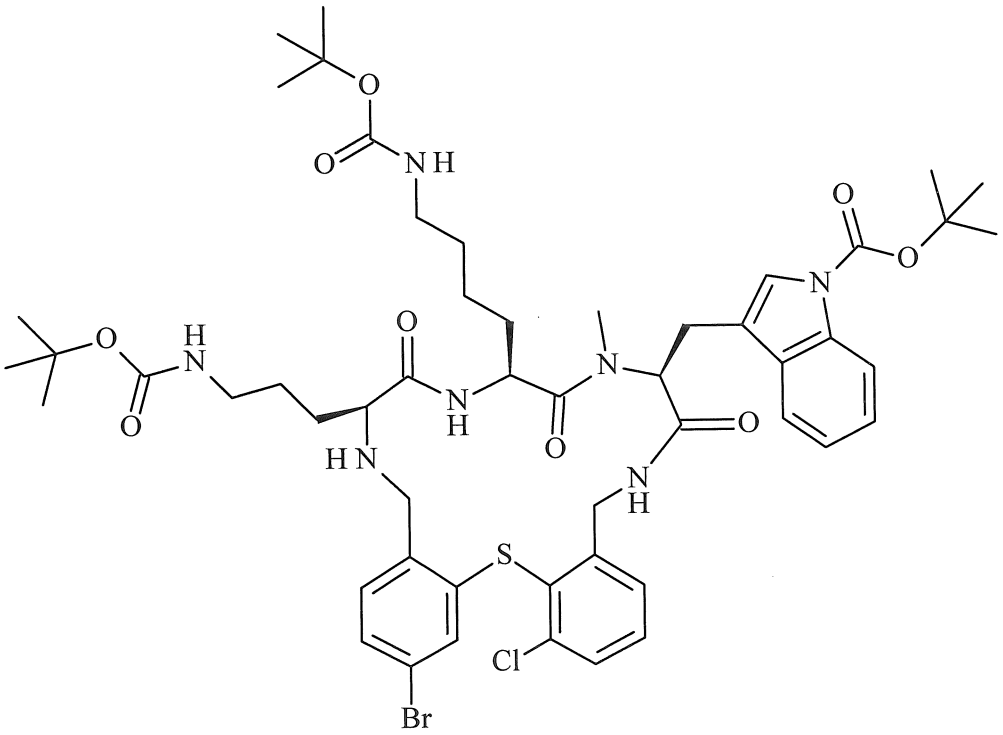
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 115

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 1082,37; theo thực tế 1082,5

Chất trung gian 138

Este tert-butyl của axit 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-tert-butoxycarbonylamino-butyl)-18-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-24-bromo-4-clo-13-metyl-11,14,17-trioxo-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ylmetyl]-indol-1-carboxylic



Chất trung gian 138 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit, nhưng các nhóm bảo vệ BOC được giữ nguyên vẹn (không loại bảo vệ TFA) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

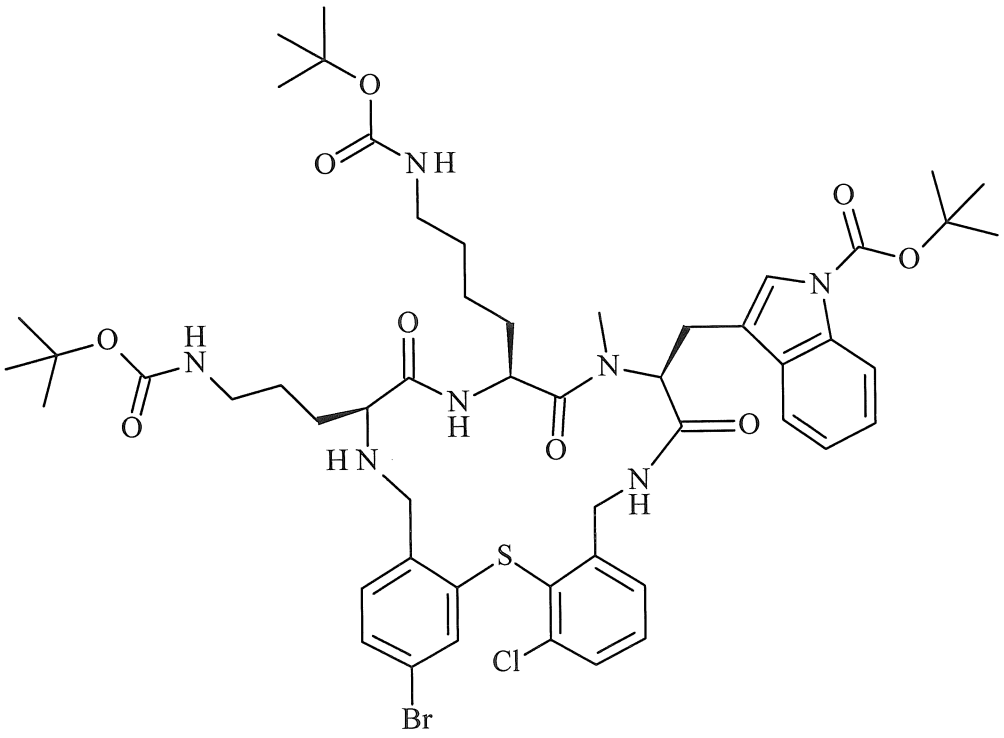
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 120

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 1082,37; theo thực tế 1082,6

Chất trung gian 138

Este tert-butyl của axit 3-[(12S,15S,18S)-15-(4-tert-butoxycarbonylamino-butyl)-18-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-24-bromo-4-clo-13-metyl-11,14,17-trioxo-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12-ylmetyl]-indol-1-carboxylic



Chất trung gian 138 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit, nhưng các nhóm bảo vệ BOC được giữ nguyên vẹn (không loại bảo vệ TFA) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

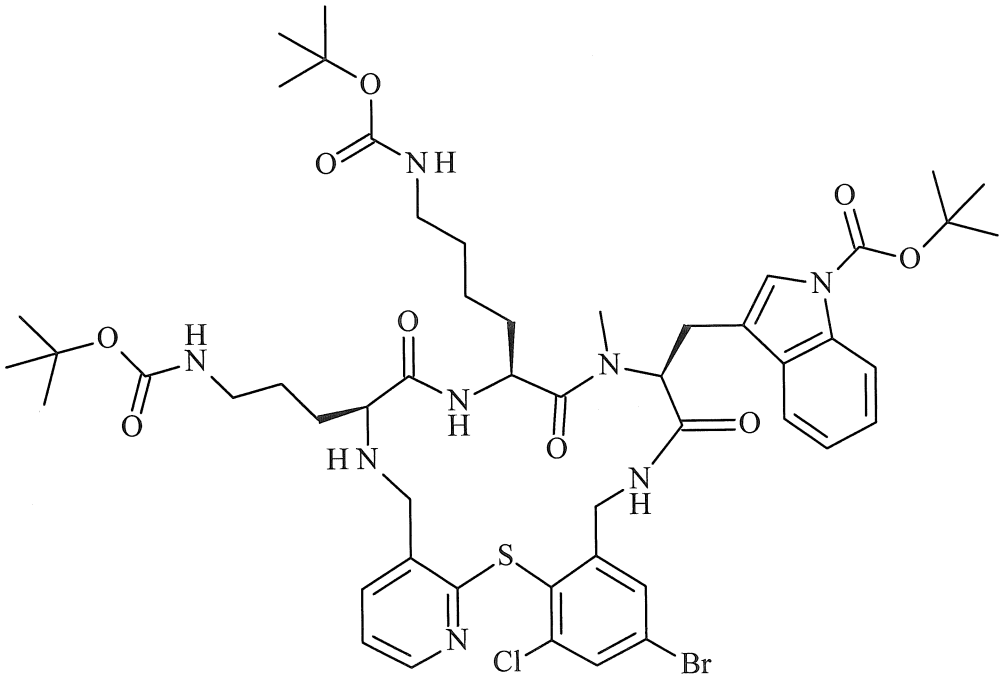
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 120

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 1082,37; theo thực tế 1082,6

Chất trung gian 139

(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydro-12-metyl-13-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-18-[2-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-pyridinyl]pyrido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzothiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Chất trung gian 138 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit, nhưng các nhóm bảo vệ BOC được giữ nguyên vẹn (không loại bảo vệ TFA) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

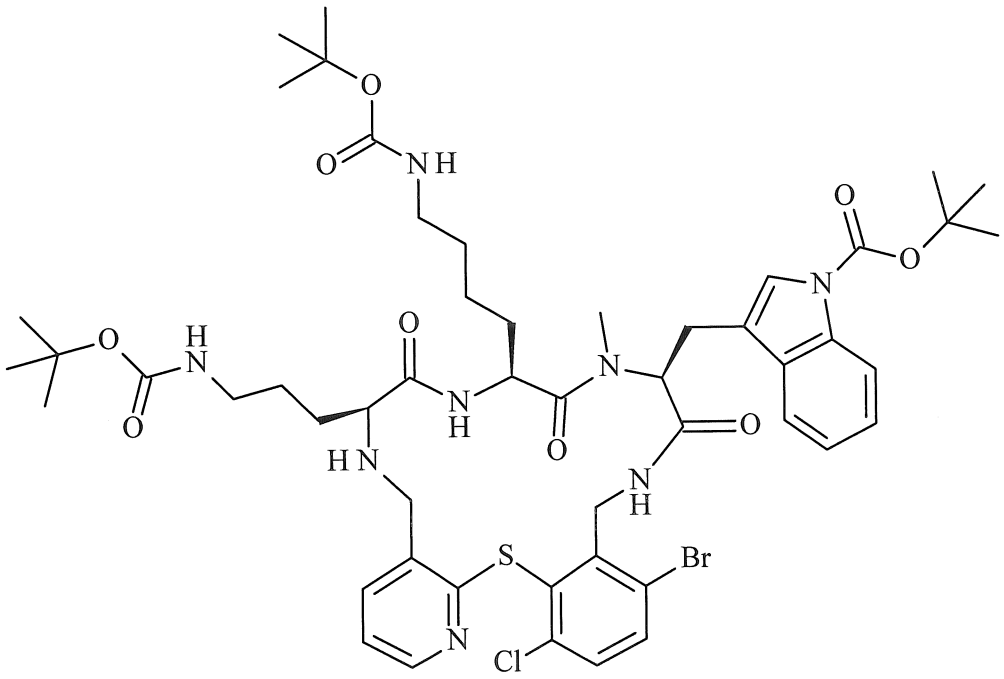
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 60

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 1083,3; theo thực tế 1084,5

Chất trung gian 140

Axit 1H-indol-1-carboxylic, este 3-[[(7S,10S,13S)-17-bromo-20-clo-10-[4-[[(1,1-dimetyletoxy)carbonyl]amino]butyl]-7-[3-[[(1,1-dimetyletoxy)carbonyl]amino]propyl]-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-12-metyl-8,11,14-trioxopyrido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzothiatetraazaxycloheptadexin-13-yl]metyl]-,1,1-dimetyletyl



Chất trung gian 140 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit, nhưng các nhóm bảo vệ BOC được giữ nguyên vẹn (không loại bảo vệ TFA) bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

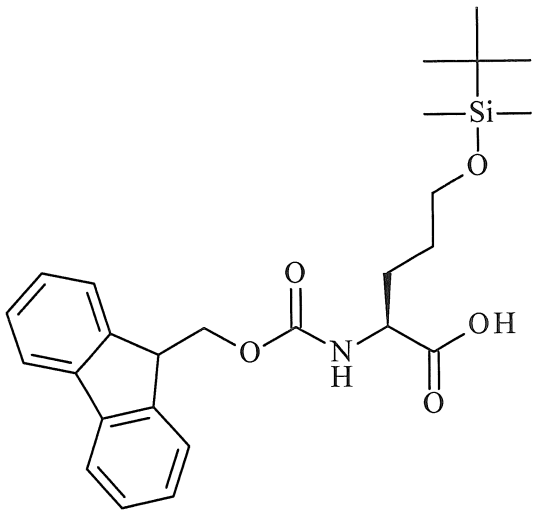
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 59

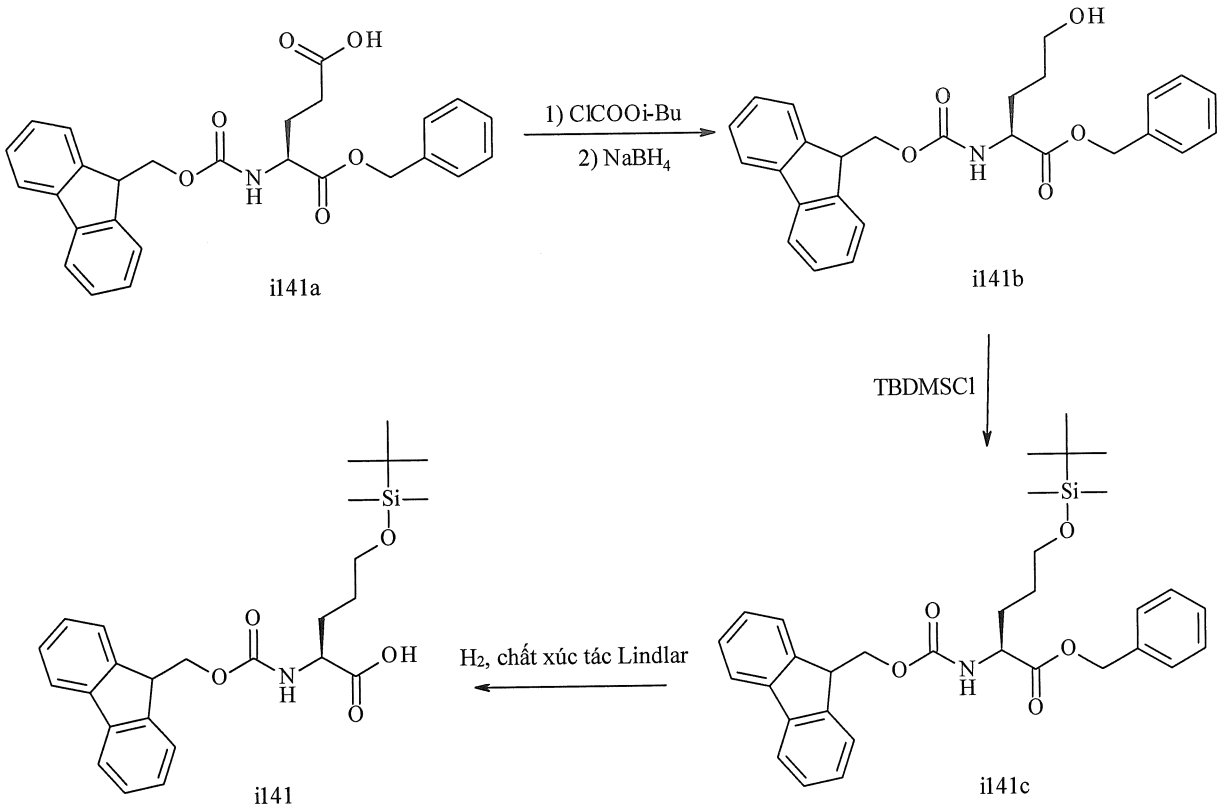
MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 1083,3; theo thực tế 1084,5

Chất trung gian 141

Axit (2S)-5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonyl-amino)pentanoic



Hợp chất ở đề mục này được điều chế theo sơ đồ sau:



Bước 1: Điều chế benzyl (2S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5-hydroxy-pentanoat (hợp chất i141b)

Thêm từng giọt isobutyl carbonocloridat (660 mg, 4,8 mmol) vào hỗn hợp của axit (4S)-5-benzyloxy-4-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5-oxo-pentanoic (i141a, 1,84 g, 4 mmol) và 4-metylmorpholin (607 mg, 0,66 mL, 6 mmol) trong THF khô (20 ml) ở -10°C. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 2 giờ, sau đó, rót vào hỗn hợp của $NaBH_4$ (460 mg, 12 mmol) và đá (10 g) và được khuấy trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng nước đá lạnh, và được chiết bằng EA hai lần. Pha hữu cơ được thu gom được làm khô và được cô. Phần cặn này được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất i141b (1,34 g). MS ($M+H^+$): 446.

Bước 2: Điều chế benzyl (2S)-5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)pentanoat (hợp chất i141c)

Thêm dung dịch của tert-butylclodimetylsilan (540 mg, 3,6 mmol) trong DCM (5 ml) vào hỗn hợp của benzyl (2S)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5-hydroxy-pentanoat (hợp chất i141b, 1,34 g, 3 mmol) và imidazol (610 mg, 9 mmol) trong DCM (15 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và sau đó, cô. Phần cặn được hòa tan trong PE/EA=5/1, và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được tách ra và được cô. Phần cặn này được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất i141c (1,3 g). MS ($M+H^+$): 560.

Bước 3: Điều chế axit (2S)-5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)pentanoic (Chất trung gian i141)

Thêm chất xúc tác Lindlar (Aldrich, 390 mg) vào dung dịch của benzyl (2S)-5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)pentanoat (hợp chất i141c, 1,3 g, 2,3 mmol) trong EtOH/*i*-PrOH/H_2O=89/5/6 (15 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 40°C trong bình cầu H_2 trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc. Phần dịch lọc được xử lý bằng dung dịch HCl chứa nước (1 N) đến độ pH=6 và cô đặc. Phần cặn được hấp phụ trong EA, rửa bằng nước muối, làm khô, và cô đặc để tạo ra hợp chất thô i141 (1,0 g). MS ($M+H^+$): 470.

Quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit

1. Tổng hợp peptit pha rắn

Trình tự tripeptit được tổng hợp bằng tay thông qua các protocol tổng hợp pha rắn đã biết trong giải pháp kỹ thuật (hóa học Fmoc) như được viện dẫn, ví dụ, bởi: Kates and Albericio, Eds., "Solid Phase Synthesis: A practical guide", Marcel Decker, New York, Basel, 2000.

Để làm chất mang rắn, sử dụng nhựa 2-Chlor-tritylclorua (1,6m đương lượng/g, cỡ rây 100-200). Nhựa này được nạp 0,6 đương lượng của axit amin và 8 đương lượng DIPEA trong DCM khô qua đêm ở RT. Sau khi rửa mạnh bằng DMF và DCM, nhóm Fmoc được phân giải bằng hỗn hợp của piperidin trong DCM 50%/DMF (1:1) trong DMF (mới được điều chế) trong 30 phút ở RT. Sau khi rửa bằng DMF, DCM và MeOH nhựa này được làm khô trong chân không ở RT qua đêm. Việc tải nạp nhựa được xác định thông qua việc tăng khối lượng.

Axit amin thứ hai được kết hợp với 4 đương lượng chất phản ứng Mukaiyama làm chất phản ứng kết hợp, 6 đương lượng DIPEA trong DMF/DCM (1:1) qua đêm ở RT. Nhựa này được rửa mạnh bằng DMF và DCM và tốc độ kết hợp được kiểm soát bằng thử nghiệm phân giải.

Nhóm Fmoc từ dipeptit đã được phân giải bằng hỗn hợp của piperidin 50% (25%)/DCM (25%) trong DMF trong tối đa 5 phút, tiếp theo là rửa bằng DMF và DCM. Tốc độ phân giải một lần nữa được kiểm soát bằng thử nghiệm phân giải.

Axit amin thứ ba đã được kết hợp bằng cách sử dụng một lượng dư 4 đương lượng bằng cách sử dụng 4 đương lượng HATU làm chất phản ứng kết hợp và 6 đương lượng DIPEA. Việc kết hợp hoàn toàn được thực hiện ở RT trong khoảng thời gian 2-4 giờ với tốc độ kết hợp một lần nữa được kiểm soát bằng thử nghiệm phân giải.

Nhóm Fmoc từ tripeptit đã được phân giải bằng hỗn hợp của piperidin trong DMF 20% trong 2 x 15-20 phút ở RT, tiếp theo là rửa bằng DMF và DCM (thử nghiệm phân giải).

Metyl hóa ở vị trí N trên hạt:

Trong trường hợp các axit amin được metyl hóa ở vị trí N không có bán trên thị trường, chúng được alkyl hóa trên pha rắn như sau:

- Nhựa được làm phồng lên trong THF (khoảng 10ml/g nhựa). Thêm 12 đương lượng DIPEA và hỗn hợp phản ứng này được lắc ở RT trong 15 phút. Thêm 3 đương lượng 2-nitrobenzen-1-1sulfonylclorua và nhựa được lắc ở RT qua đêm. Nhựa này sau đó được làm ráo nước, rửa bằng DCM và DMF. Tốc độ kết hợp được kiểm soát thông qua thử nghiệm phân giải.
- Đối với bước thứ hai, nhựa được tạo huyền phù trong DMF, thêm 12 đương lượng MTBD (7-metyl-1,5,7-triazabixyclo [4,4,0]dec-5-en) và hỗn hợp phản ứng này được lắc ở RT trong 10 phút. Sau đó, thêm 3 đương lượng metyl-4-nitrobenzensulfonat và huyền phù đặc được lắc ở RT. Sau 30 phút. Nhựa này được làm ráo nước và rửa bằng DMF và DCM. Tốc độ kết hợp được kiểm soát thông qua thử nghiệm phân giải.
- Để loại bỏ nhóm bảo vệ 2-nitrobenzen-1-1sulfonamit, nhựa được tạo huyền phù trong DMF, thêm 12 đương lượng DBU, huyền phù đặc này được lắc trong 5 phút, sau đó, thêm 12 đương lượng mercaptoetanol và hỗn hợp phản ứng này được lắc ở RT trong 1 giờ. Nhựa này được làm ráo nước và rửa bằng DMF và DCM. Tốc độ loại bảo vệ được kiểm soát thông qua thử nghiệm phân giải.

2. Amin hóa khử:

Nhựa với tripeptit được rửa bằng DCM, chất trung gian tương ứng được hòa tan trong hỗn hợp của NMP/TMOF/AcOH (49,7/49,7/0,6) và thêm dung dịch này vào nhựa. Hỗn hợp này được lắc ở RT trong 30 phút cho đến 3 giờ, sau đó, thêm 10 đương lượng $NaCNBH_3$ và hỗn hợp phản ứng này được lắc ở RT qua đêm. Cuối cùng, nhựa này được rửa bằng DMF, DCM, MeOH/DCM (1:1) và DMF.

Nhóm Fmoc trên axit amin thứ ba đã được phân giải bằng hỗn hợp của piperidin trong DMF 20% trong 2 lần, trong khoảng thời gian từ 15 đến 20 phút ở RT, tiếp theo là rửa bằng DMF và DCM (thử nghiệm phân giải).

3. Phân giải:

Thêm cốc-tai phân giải của HFIP trong DCM 20% vào nhựa và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở RT. Nhựa này được lọc ra và dung dịch này được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong nước /axetonitril và được làm đông khô.

4. Đóng vòng:

Hợp chất mạch thẳng thô thu được được đóng vòng bằng cách hòa tan bột trong DMF. Thêm 1,2 đương lượng HATU và 5 đương lượng DIPEA và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi này được làm bay hơi, phần cặn tạo ra được hấp phụ trong nước/axetonitril (1:1) và được làm đông khô.

5. Tinh chế:

Đại hồng cầu của peptit được tinh chế bằng cách sử dụng săc ký lỏng cao áp pha đảo (RP-HPLC) bằng cách sử dụng cột Reprospher 100 C18-TDE (250 x 20 mm, cỡ hạt 5um) là pha tĩnh và nước/axetonitril làm chất rửa giải (gradient 40-100% MeCN trong hơn 60 phút). Các phần chiết được thu gom và được phân tích bằng LC/MS. Các mẫu sản phẩm tinh khiết được kết hợp và được làm đông khô. Việc xác định sản phẩm thu được thông qua phổ kế khối.

6. Loại bảo vệ hoàn toàn:

Việc loại bảo vệ nhóm BOC cuối cùng đạt được bằng cách xử lý TFA 50% (DCM) trong 2 giờ ở RT. Dung dịch phản ứng được cô xuống và là khô lạnh phần cặn để tạo ra sản phẩm không được bảo vệ dưới dạng muối TFA. Tất cả các peptit thu được dưới dạng bột màu trắng có độ tinh khiết >90%.

Quy trình chung để kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian vòng lớn peptit:

Trong bình phản ứng, Thêm nước (400 µl), tiếp theo là natri cacbonat (115 µmol, đương lượng: 2,5) và dẫn xuất của axit boronic (92,3 µmol, đương lượng: 2 vào dung dịch của chất trung gian vòng lớn bromua được bảo vệ (46,1 µmol, đương lượng: 1) trong dioxan (1,2 ml)) ở 22°C. Hỗn hợp này được khử khí bằng cách thổi argon vào hỗn hợp phản ứng này trong 5 phút. Sau đó, thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (2,31 µmol,

đương lượng: 0,05), bình này được tạo không phản ứng, được gắn kín và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ hoặc cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn.

Hỗn hợp này được làm bay hơi, được xử lý bằng nước (2 ml) và được chiết bằng DCM (2 x 2 ml). Các lớp chất hữu cơ được làm khô, làm bay hơi đến khô, được làm tinh khiết bằng HPLC điều chế và được làm đông khô để tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn đông khô.

Loại bảo vệ nhóm Boc:

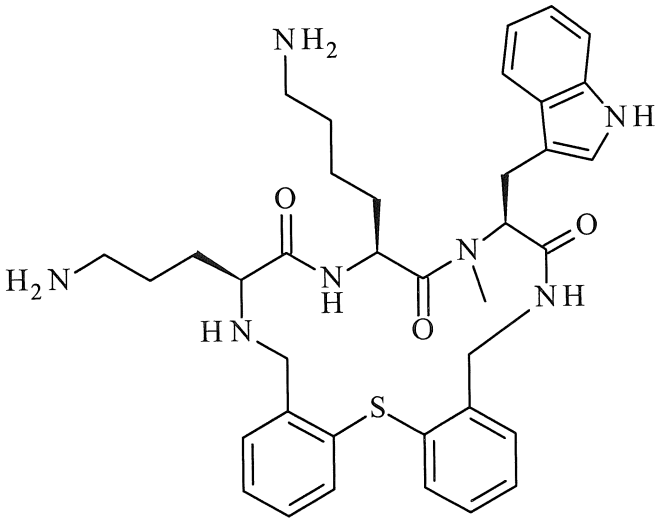
Thêm TFA (0,4 ml) (5,22 mmol = khoảng 350 đương lượng) vào dung dịch của chất rắn được làm đông khô (15 µmol) trong DCM (1,6 ml) ở 22°C và được khuấy trong 2 giờ để tạo ra sự chuyển hóa hoàn toàn.

Sau tổng cộng 2 giờ, hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được hòa tan trong ACN và H_2O (chứa TFA 0,1%), được để yên trong 4 giờ ở 22°C và được làm đông lạnh khô / được làm đông khô để tạo ra vòng lớn peptit chất rắn đông khô màu trắng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 1 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

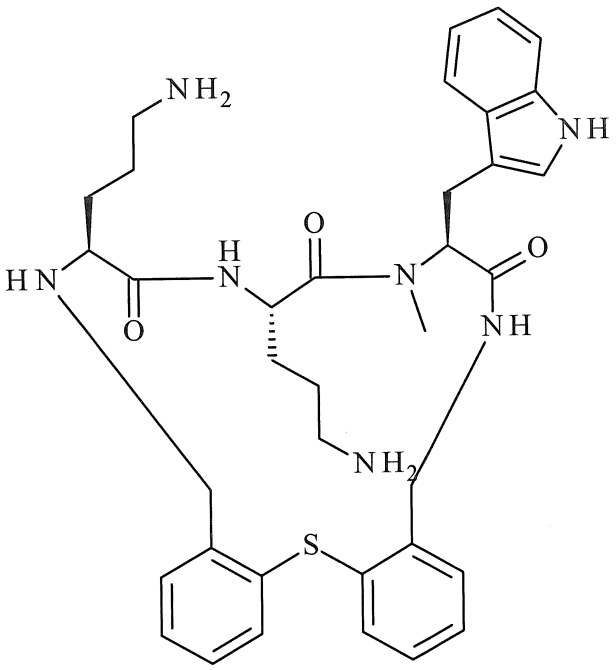
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 4

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 696,3; theo thực tế 670,3

Ví dụ 2

(12S,15S,18S)-15,18-Bis-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 2 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

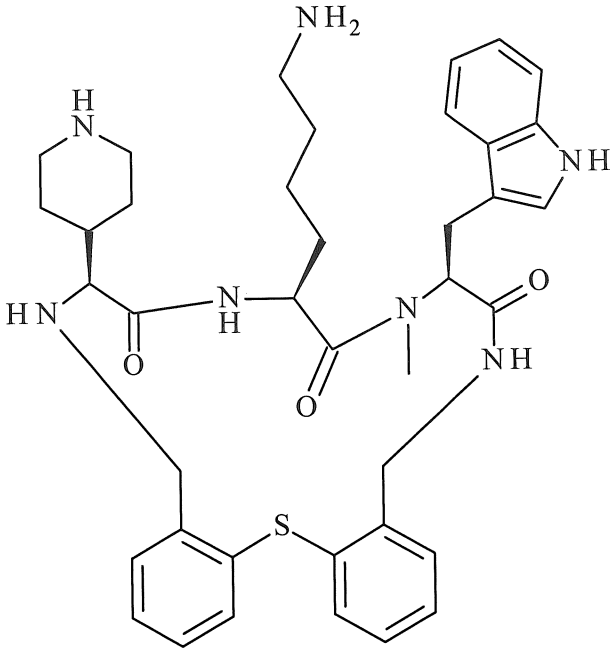
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 4

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 655,3; theo thực tế 656,3

Ví dụ 3

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-18-piperidin-4-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 3 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

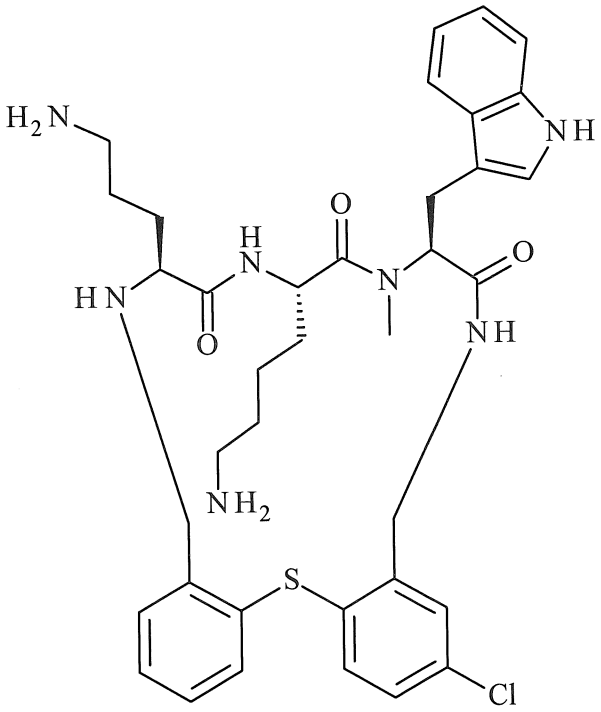
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Axit 2-(Fmoc-amino)-2-(1-Boc-4-piperidyl) axetic.

Phạm vi: Chất trung gian 4

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 695,4; theo thực tế 696,4

Ví dụ 4

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 4 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

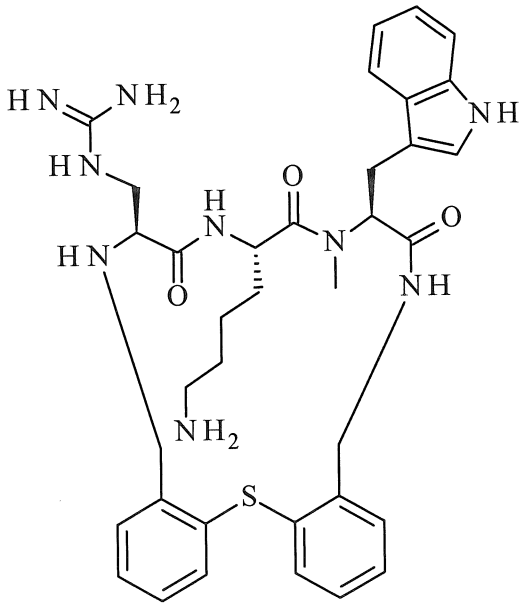
Phạm vi: Chất trung gian 3

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 703,3; theo thực tế 704,3

Ví dụ 5

N-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-

2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ylmetyl]-guanidin



Ví dụ 5 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

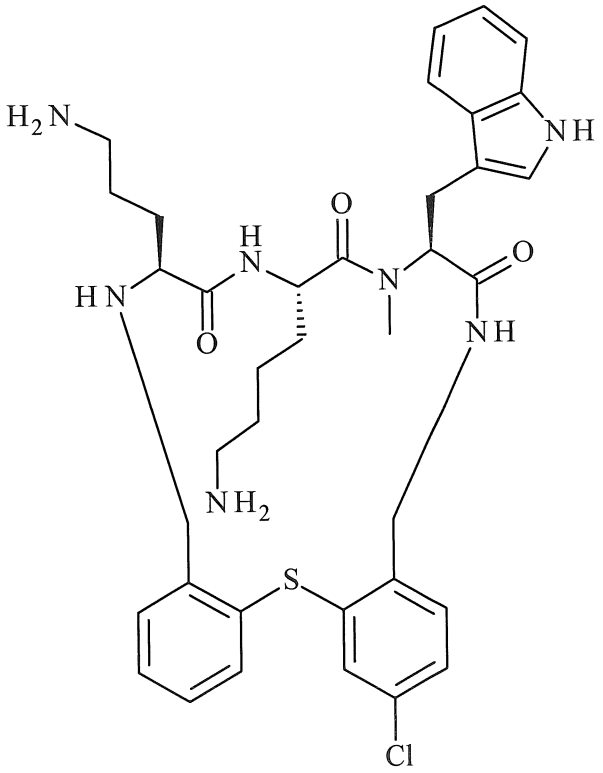
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Agp(Boc2)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 4

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 683,3; theo thực tế 684,3

Ví dụ 6

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-5-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 6 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

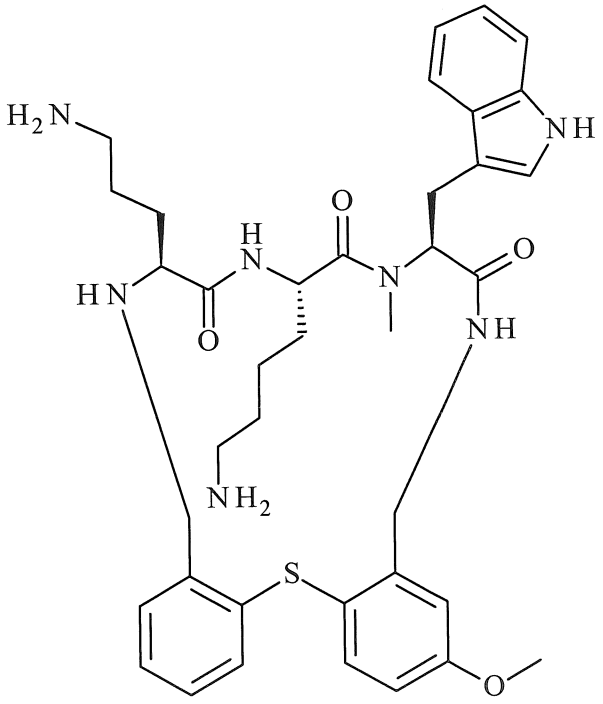
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 2

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 703,3; theo thực tế 704,3

Ví dụ 7

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 7 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

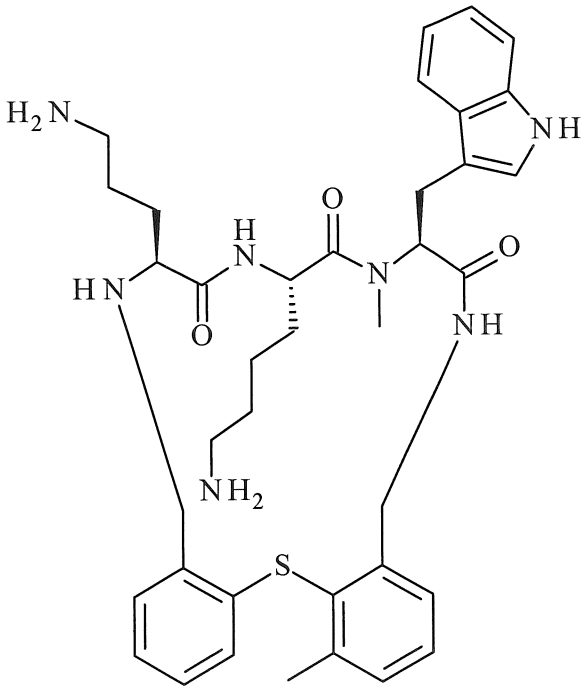
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 5

MS (M+H)+: theo lý thuyết 699,4; theo thực tế 700,4

Ví dụ 8

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 8 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

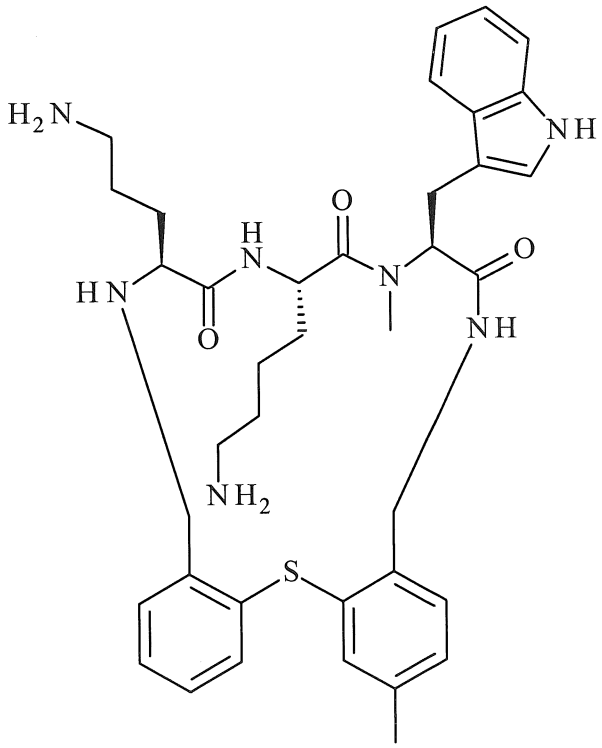
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 6

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 683,4; theo thực tế 684,4

Ví dụ 9

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-5,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 9 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

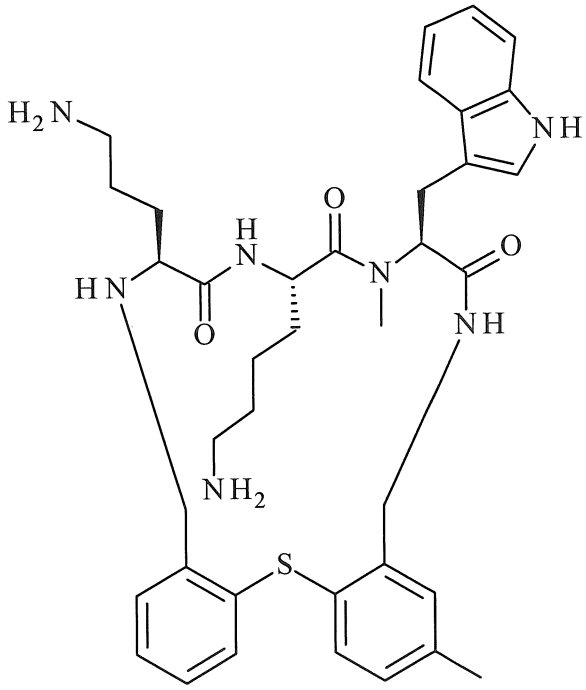
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 7

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 683,4; theo thực tế 684,4.

Ví dụ 10

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 10 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

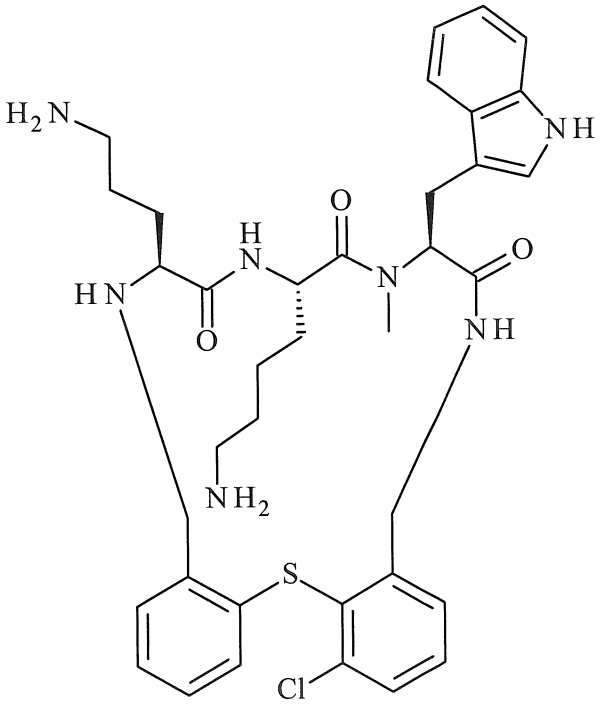
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 8

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 683,4; theo thực tế 684,4

Ví dụ 11

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 11 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

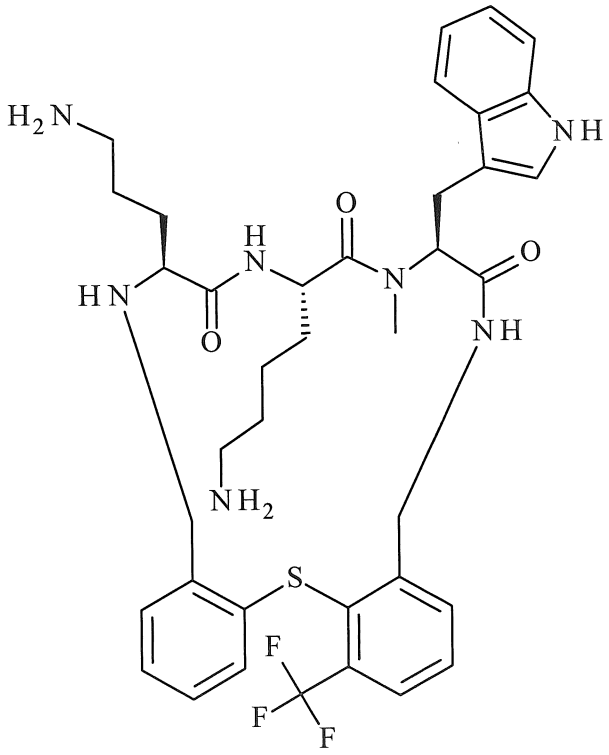
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 1

MS (M+H)+: theo lý thuyết 703,3; theo thực tế 705,2

Ví dụ 12

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 12 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

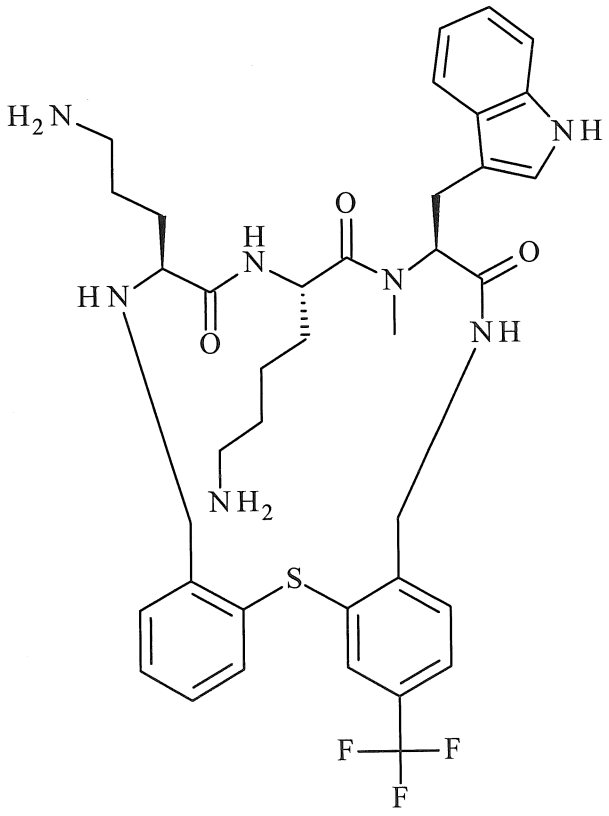
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 9

MS (M+H)+: theo lý thuyết 737,3; theo thực tế 738,1

Ví dụ 13

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-5-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 13 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

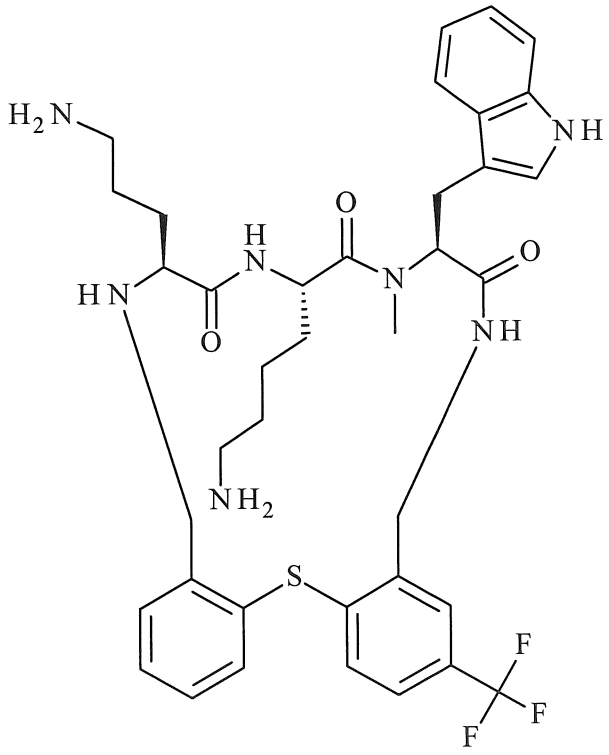
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 10

MS (M+H)+: theo lý thuyết 737,3; theo thực tế 738,4

Ví dụ 14

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 14 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

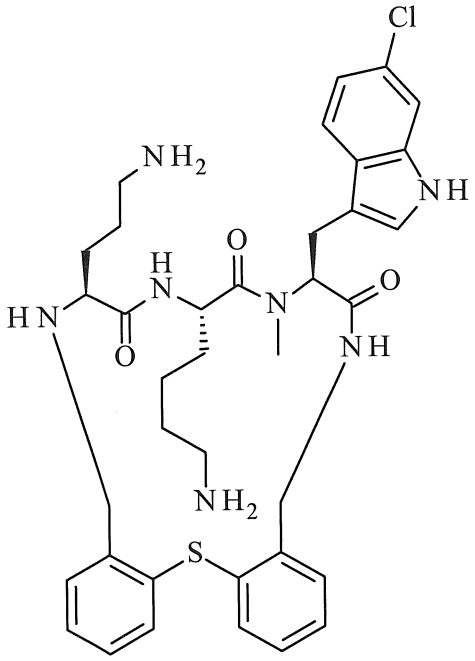
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 11

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 737,3; theo thực tế 738,3

Ví dụ 15

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(6-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 15 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

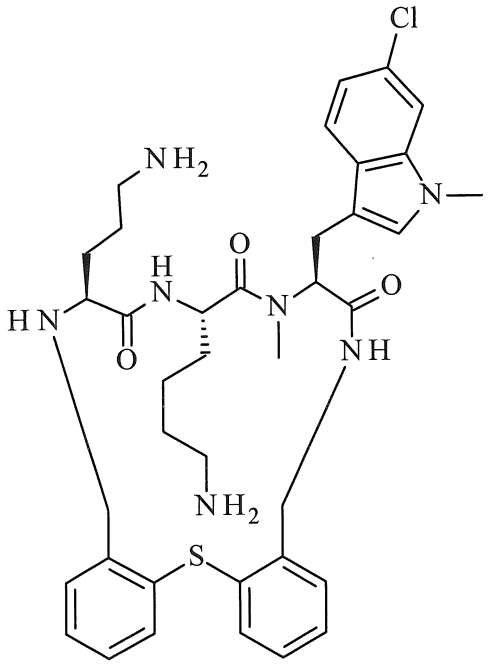
1. Fmoc-L-6-Cl-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 4

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 703,3; theo thực tế 704,3.

Ví dụ 16

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(6-clo-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion

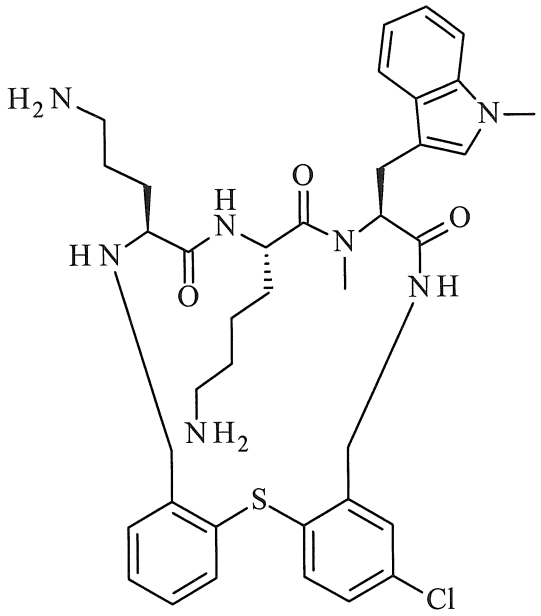


Sự metyl hóa ở vị trí N ở nitơ indol xuất hiện khi alkyl hóa ở N của Trp alpha-N hoạt hóa. Ví dụ 16 được phân lập từ hỗn hợp thô của Ví dụ 15 bằng cách sử dụng các điều kiện tinh chế HPLC chuẩn.

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3.

Ví dụ 17

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-metyl-12-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 17 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

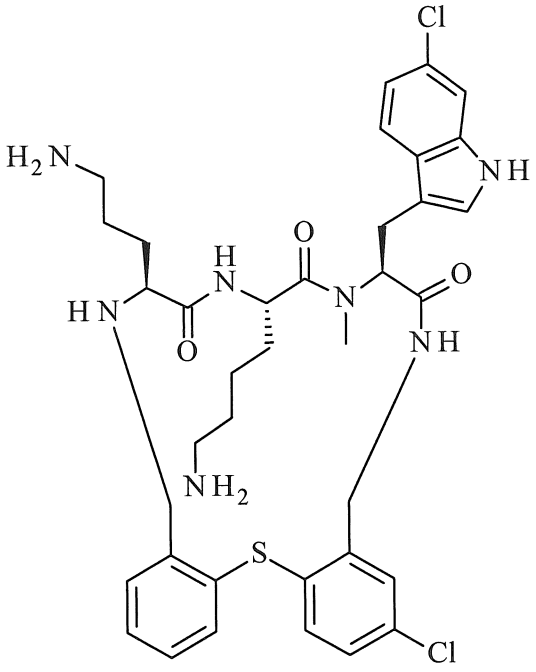
1. Fmoc-L-Trp(NMe)-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 3

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3.

Ví dụ 18

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(6-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 18 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

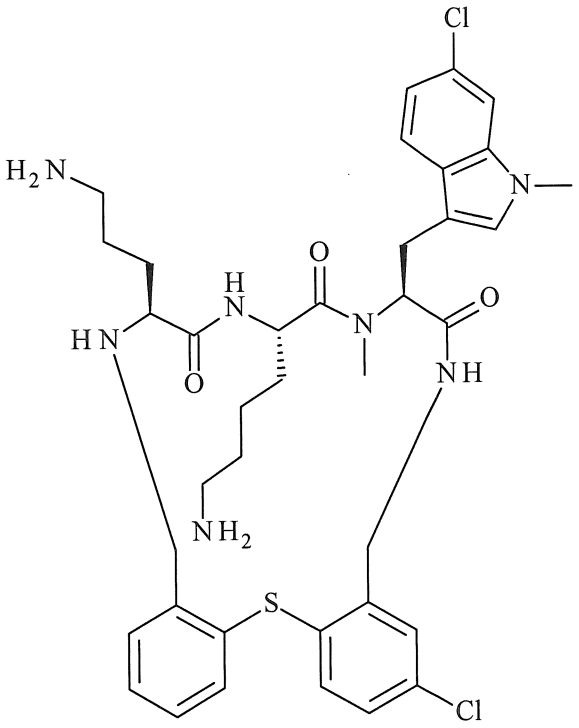
1. Fmoc-L-6-Cl-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 3

MS (M+H)+: theo lý thuyết 737,3; theo thực tế 738,3.

Ví dụ 19

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(6-clo-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion

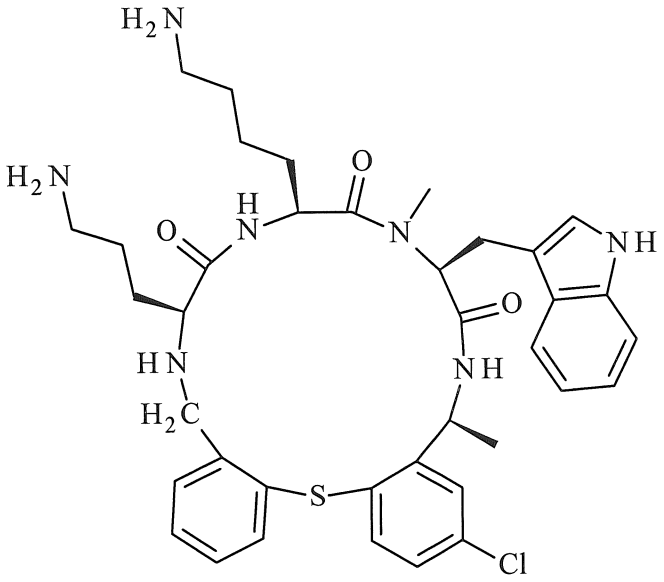


Sự metyl hóa ở vị trí N ở nitơ indol xuất hiện khi alkyl hóa ở N của Trp alpha-N hoạt hóa. Ví dụ 19 được phân lập từ hỗn hợp thô của Ví dụ 18 bằng cách sử dụng các điều kiện tinh chế HPLC chuẩn.

MS (M+H)+: theo lý thuyết 751,3; theo thực tế 752,3

Ví dụ 20

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-9,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 20 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

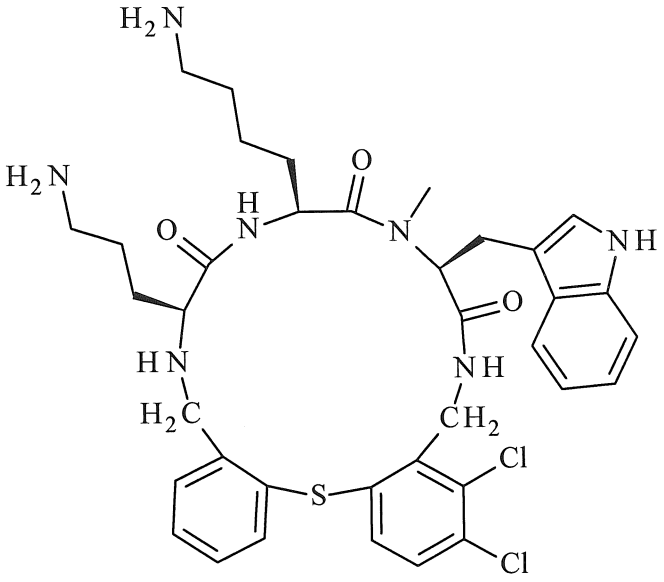
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 12

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3

Ví dụ 21

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6,7-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 21 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

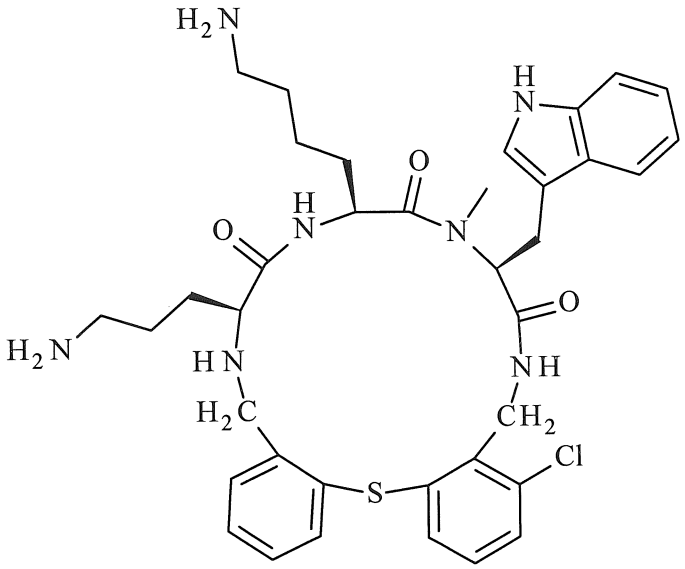
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 14

MS (M+H)+: theo lý thuyết 737,3; theo thực tế 738,3.

Ví dụ 22

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-7-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 22 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

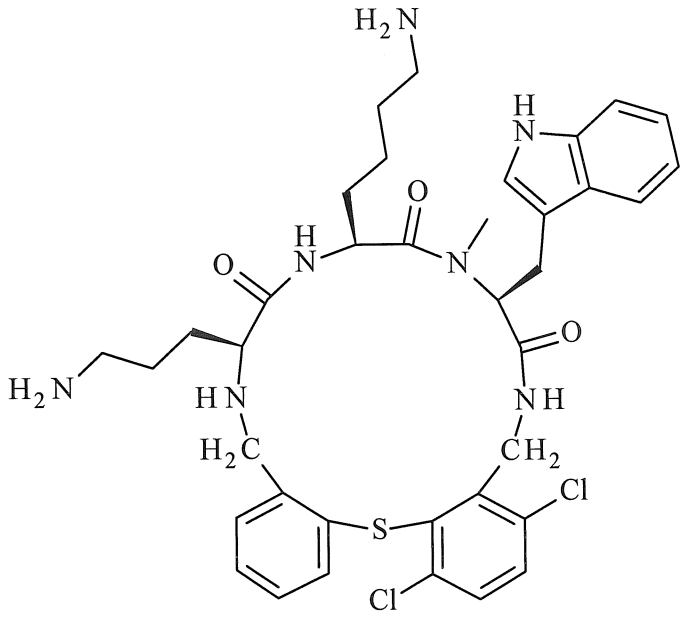
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 15

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 703,3; theo thực tế 704,3

Ví dụ 23

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,7-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 23 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

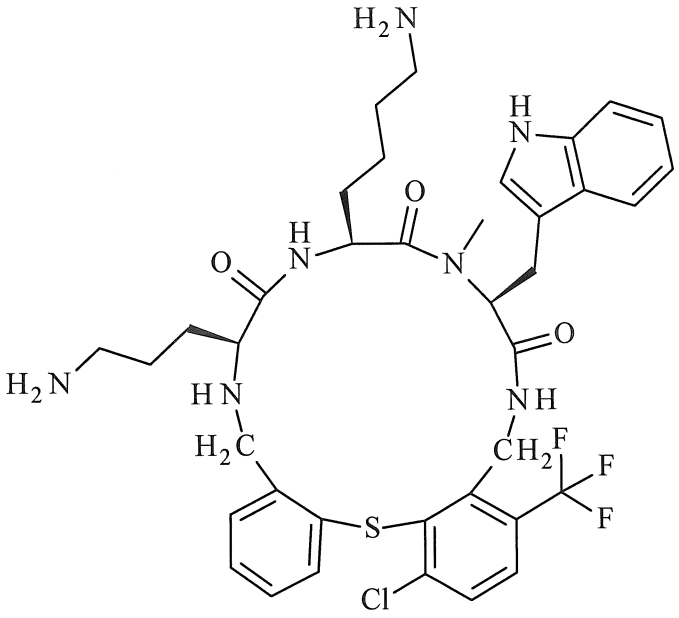
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 13

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 737,3; theo thực tế 738,4.

Ví dụ 24

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-7-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 24 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

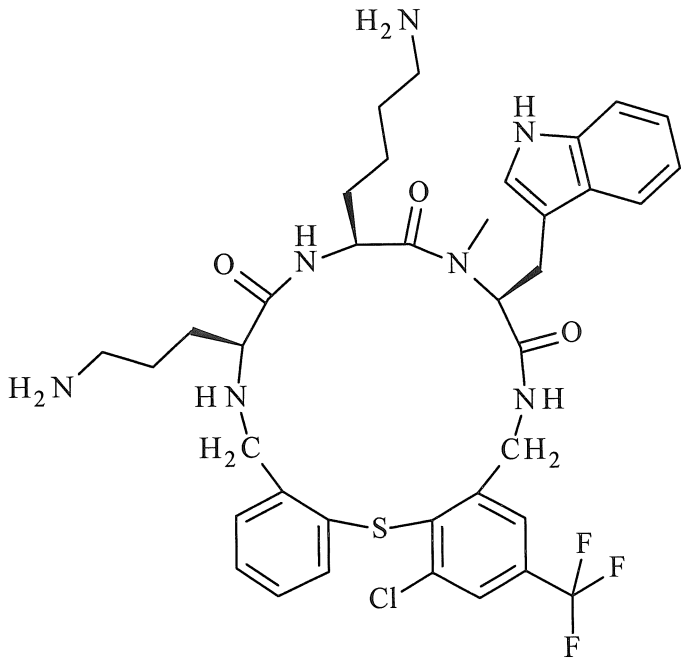
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 16

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 771,3; theo thực tế 772,2.

Ví dụ 25

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 25 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

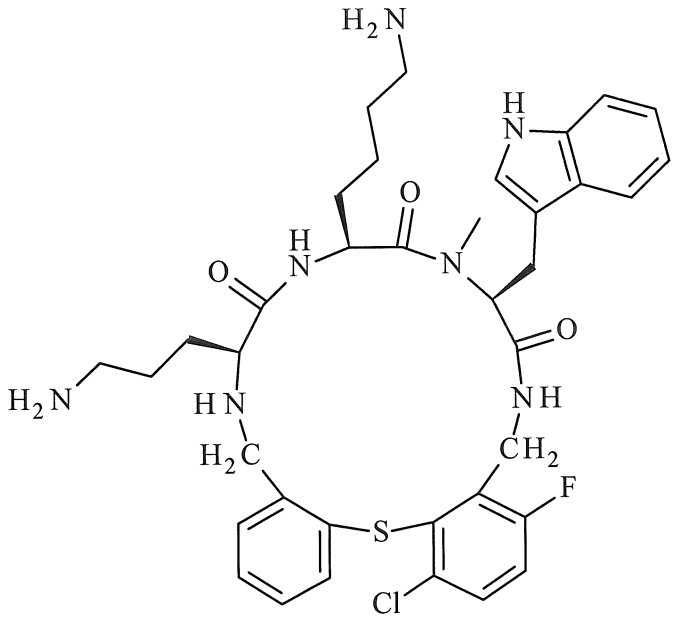
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 21

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 771,2; theo thực tế 772,3.

Ví dụ 26

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-7-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 26 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

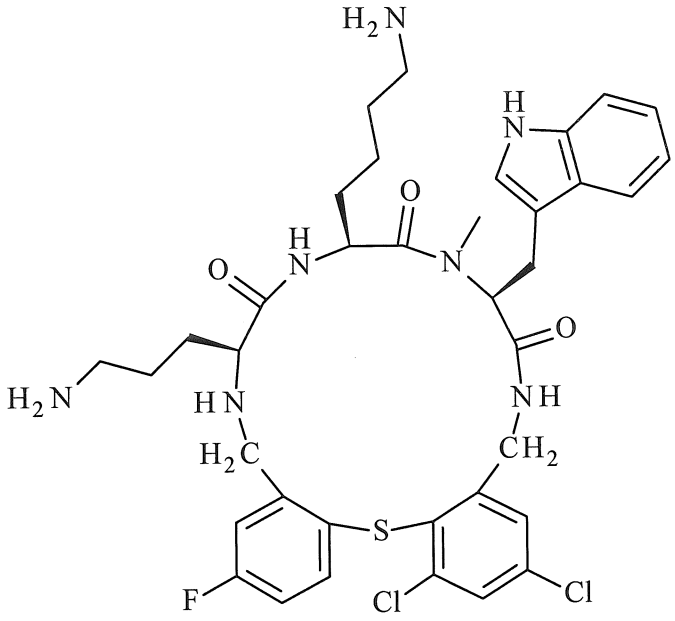
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 22

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 721,3; theo thực tế 722,3.

Ví dụ 27

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 27 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

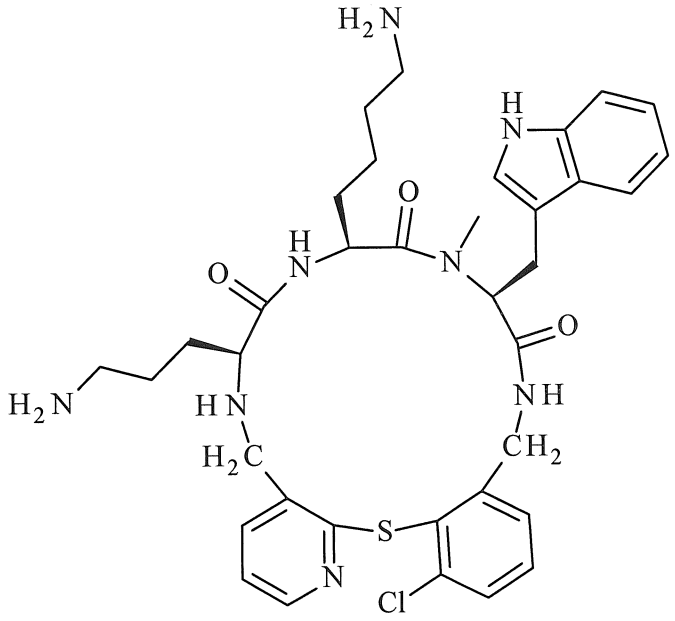
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 26

MS (M+H)+: theo lý thuyết 755,3; theo thực tế 756,3.

Ví dụ 28

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 28 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

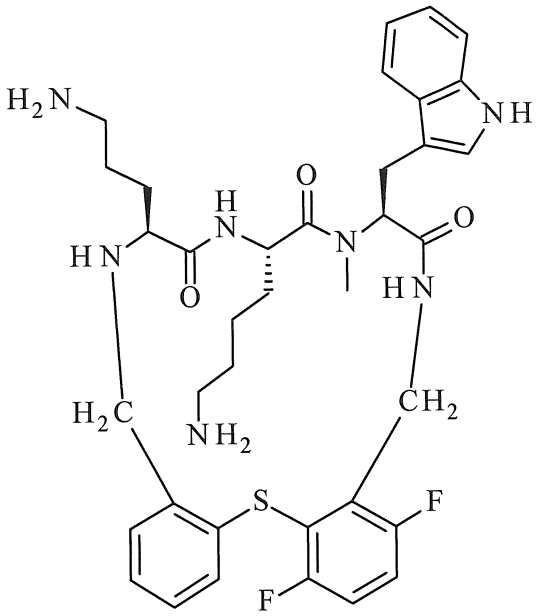
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 54

MS (M+H)+: theo lý thuyết 704,3; theo thực tế 705,4.

Ví dụ 29

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,7-diflo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 29 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

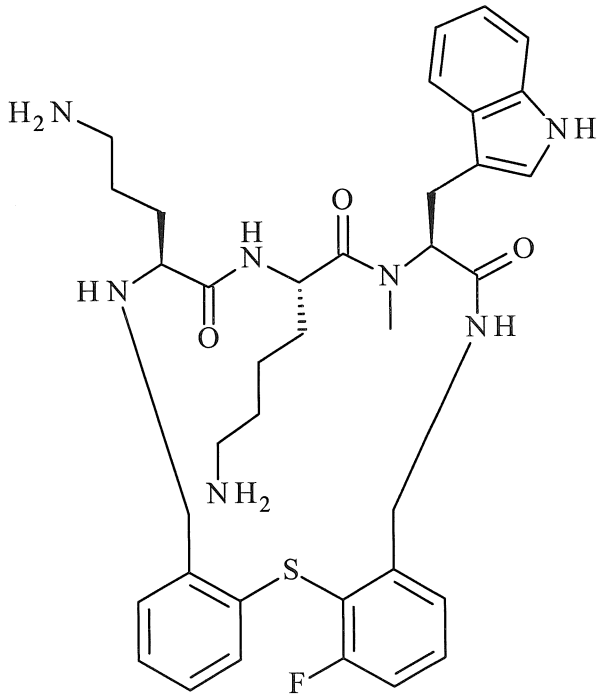
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 17

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 705,3; theo thực tế 706,3.

Ví dụ 30

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 30 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

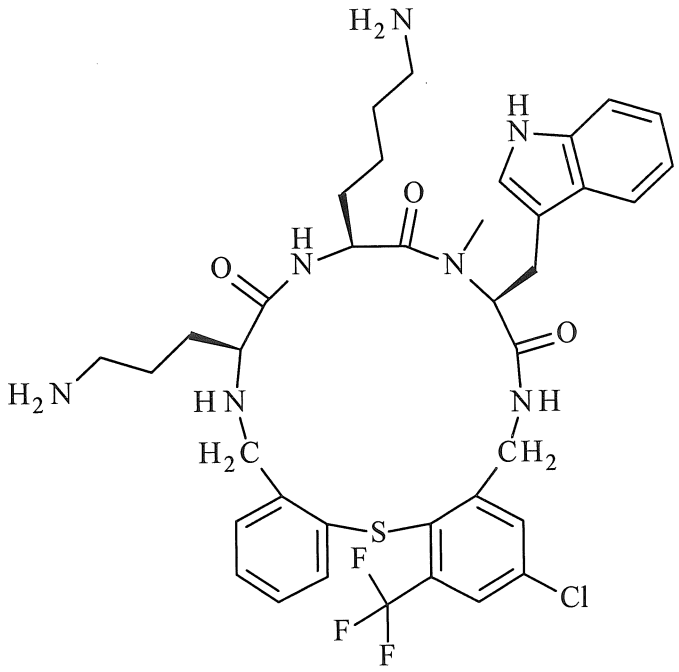
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 19

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 687,3; theo thực tế 688,3

Ví dụ 31

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 31 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

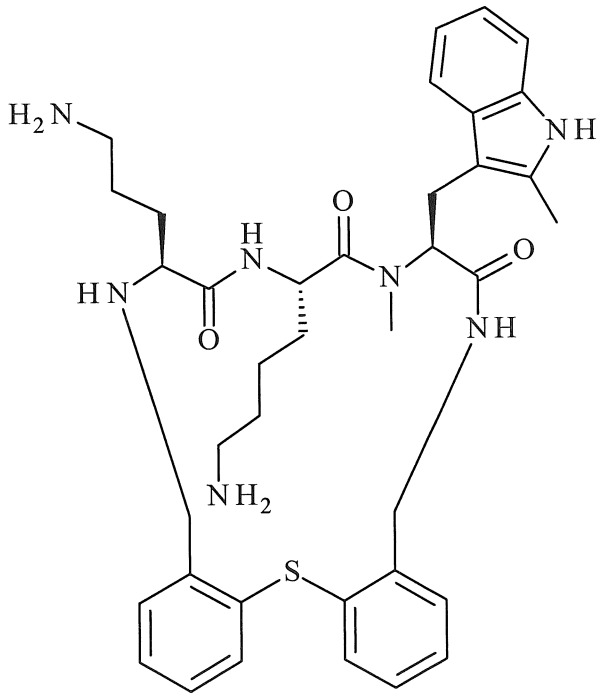
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 20

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 771,3; theo thực tế 772,3

Ví dụ 32

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 32 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

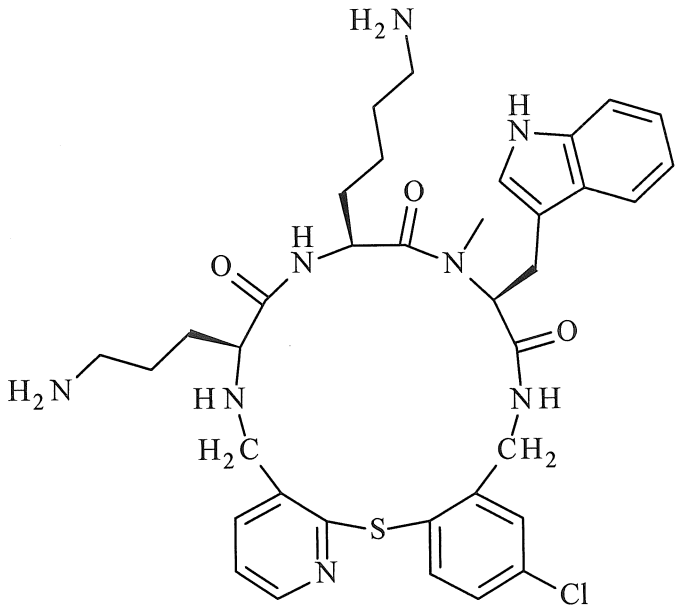
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 4

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 683,4; theo thực tế 684,4

Ví dụ 33

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 33 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

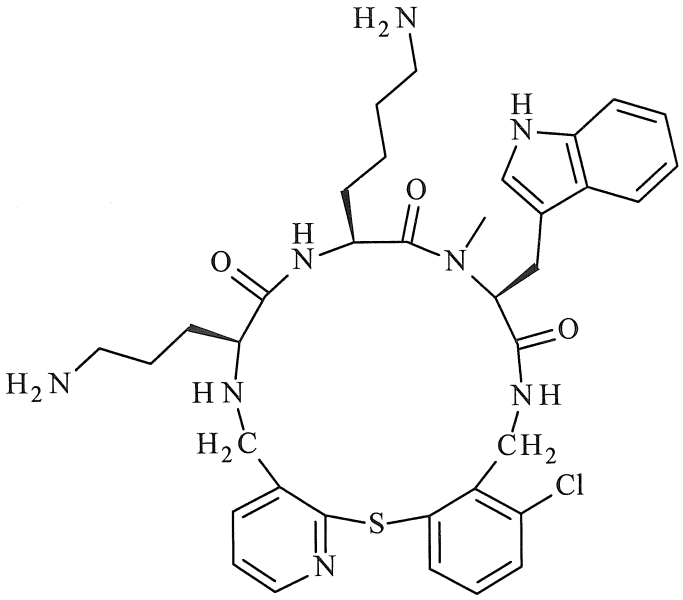
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 24

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 704,3; theo thực tế 705,3

Ví dụ 34

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 34 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

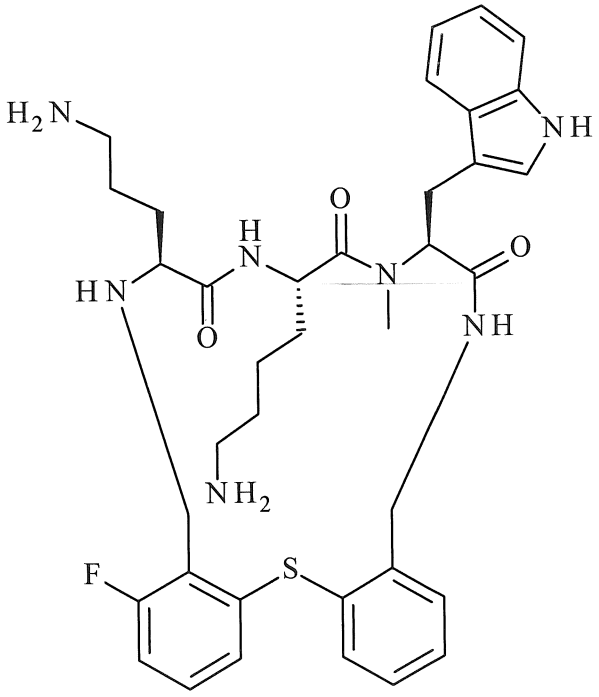
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 25

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 704,3; theo thực tế 705,4

Ví dụ 35

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-22-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 35 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

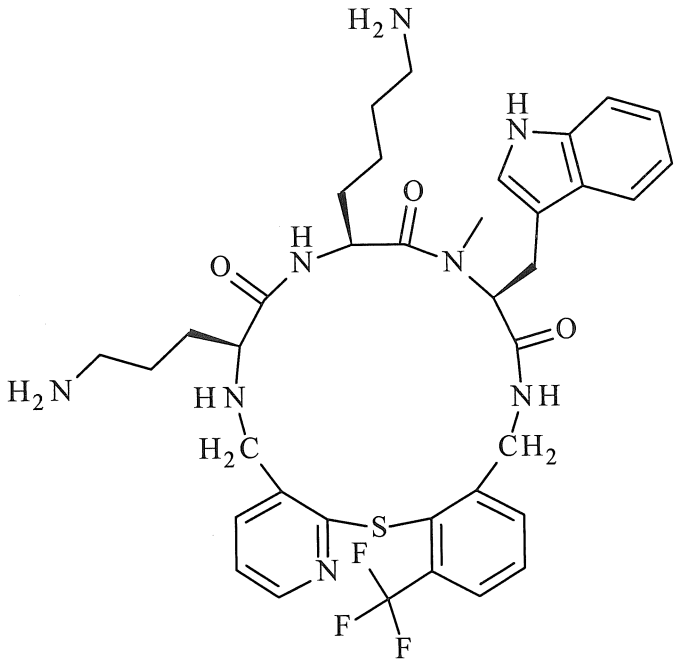
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 53

MS (M+H)+: theo lý thuyết 687,3; theo thực tế 688,3

Ví dụ 36

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 36 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

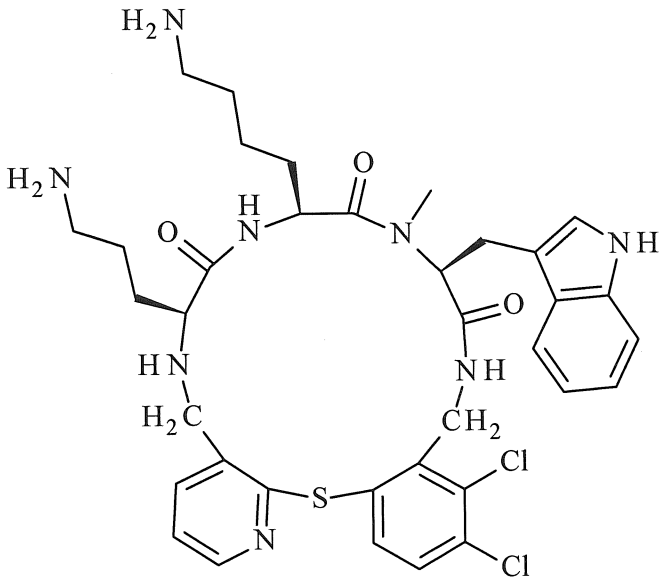
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 23

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 738,3; theo thực tế 739,2

Ví dụ 37

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,23-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 37 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

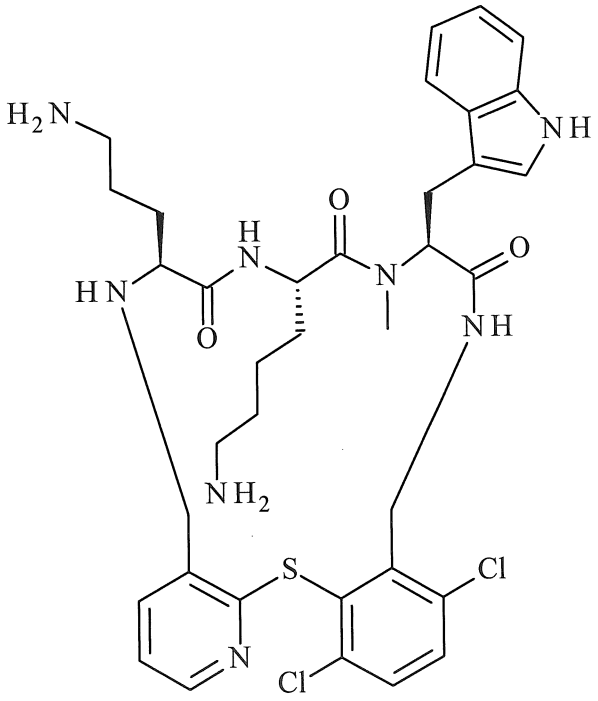
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 29

MS (M+H)+: theo lý thuyết 738,3; theo thực tế 739,2.

Ví dụ 38

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 38 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

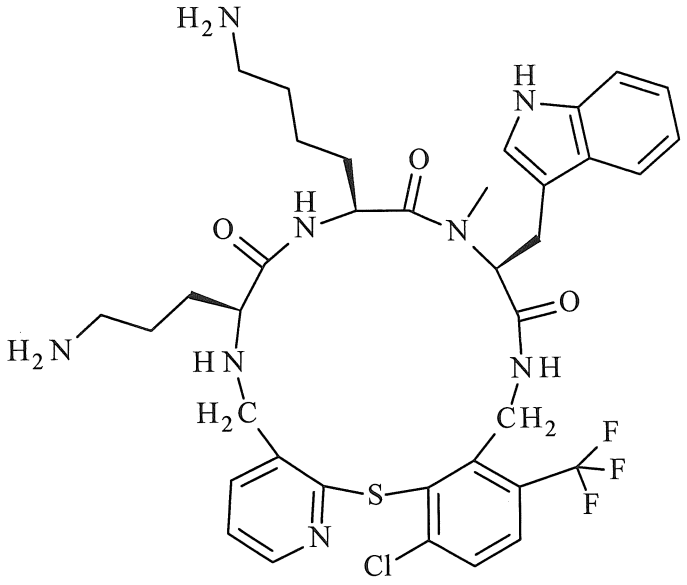
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 30

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 738,3; theo thực tế 739,3

Ví dụ 39

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 39 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

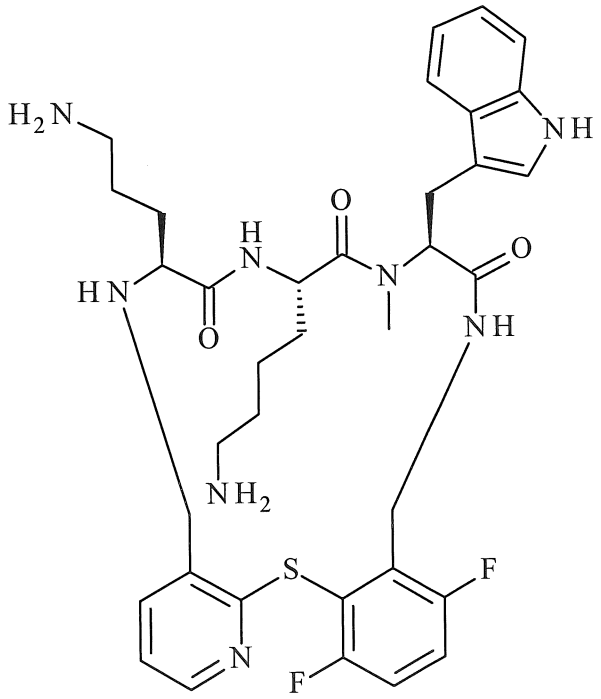
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 772,3; theo thực tế 9773,2

Ví dụ 40

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diflo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 40 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

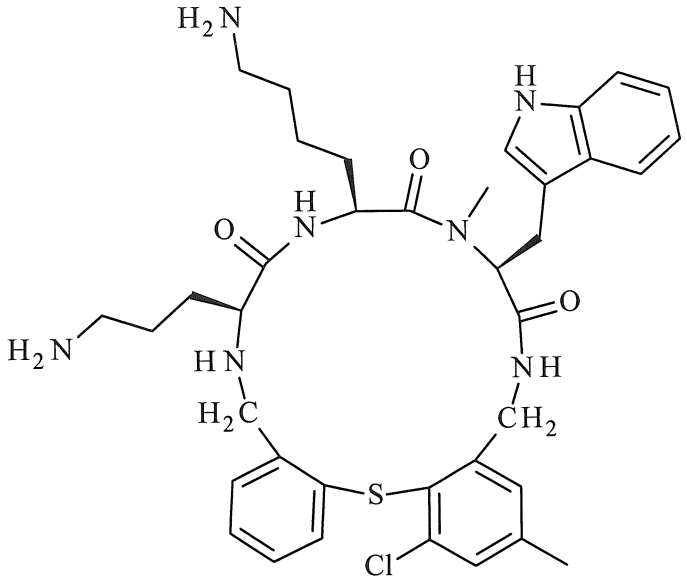
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 32

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 706,3; theo thực tế 707,3

Ví dụ 41

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 41 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

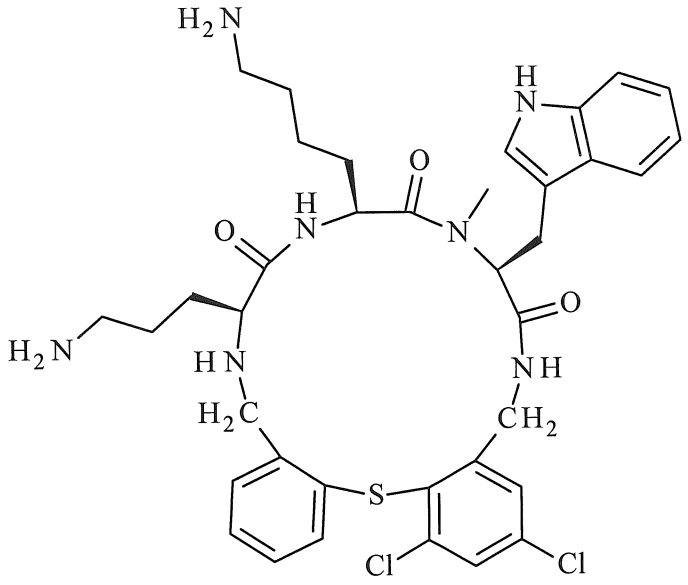
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 36

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3

Ví dụ 42

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 42 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

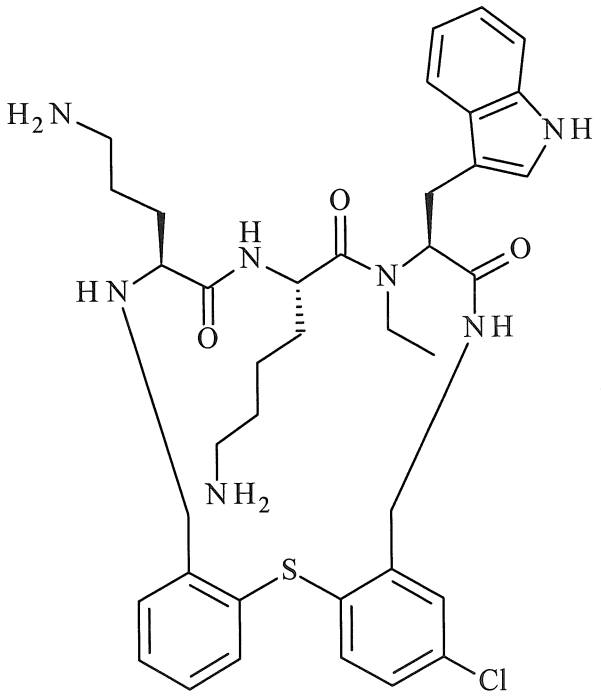
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 37

MS (M+H)+: theo lý thuyết 737,3; theo thực tế 738,3.

Ví dụ 43

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 43 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

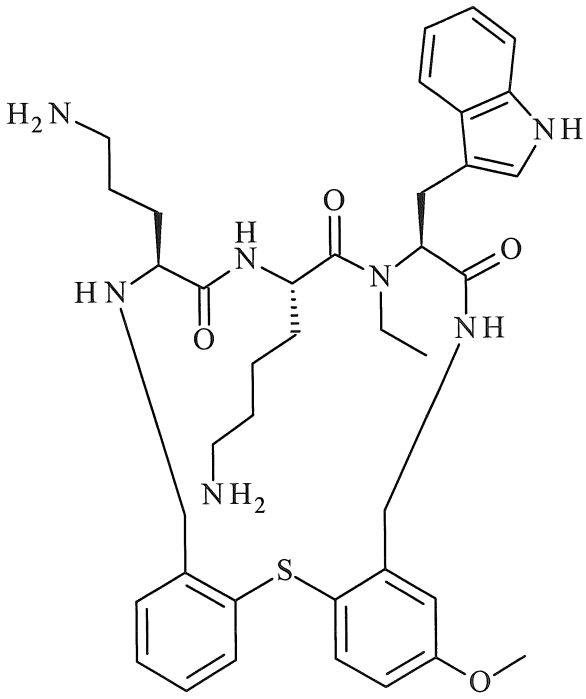
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 3

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3.

Ví dụ 44

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 44 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

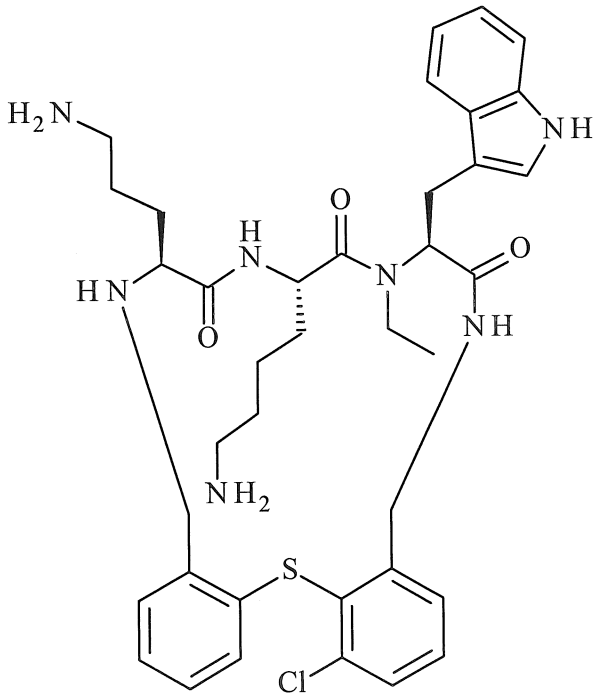
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 5

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 729,4; theo thực tế 730,4

Ví dụ 45

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 45 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

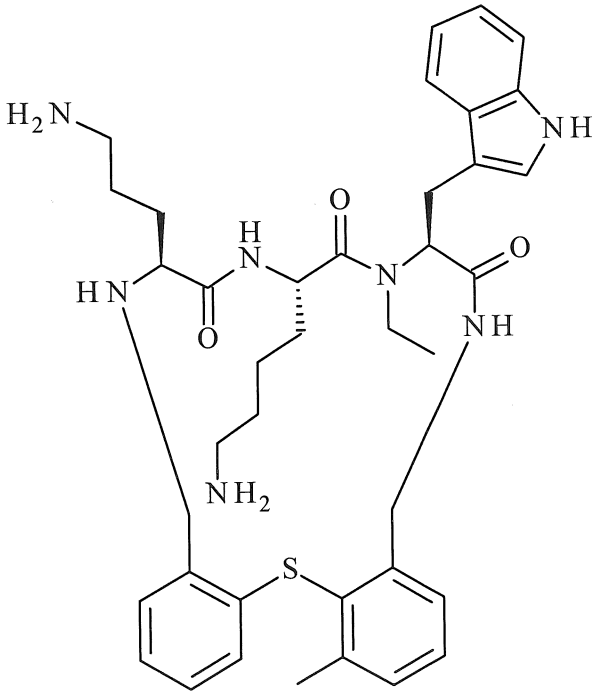
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 1

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3

Ví dụ 46

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 46 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

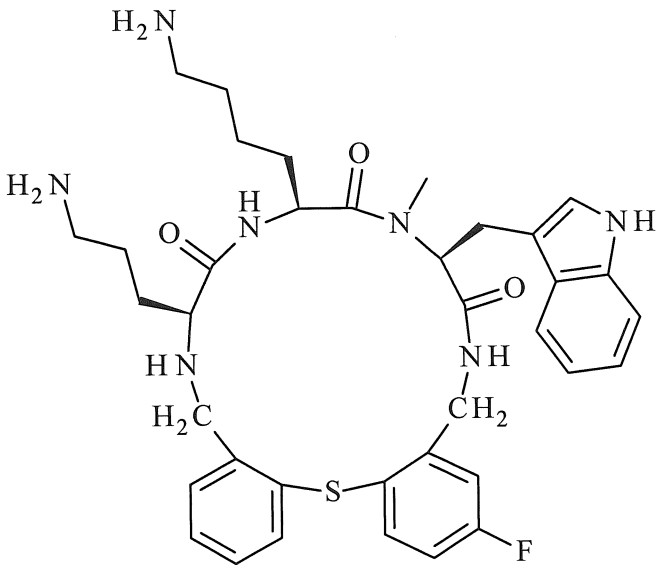
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 6

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 697,4; theo thực tế 698,4

Ví dụ 47

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 47 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

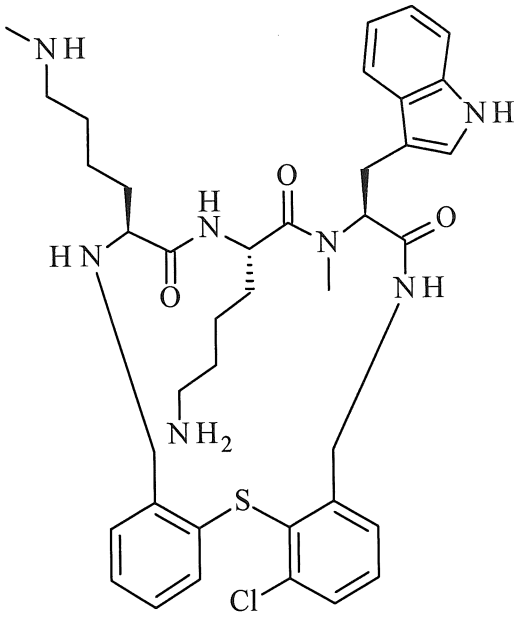
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 35

MS (M+H)+: theo lý thuyết 687,3; theo thực tế 688,3

Ví dụ 48

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-18-(4-metylamino-butyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 48 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

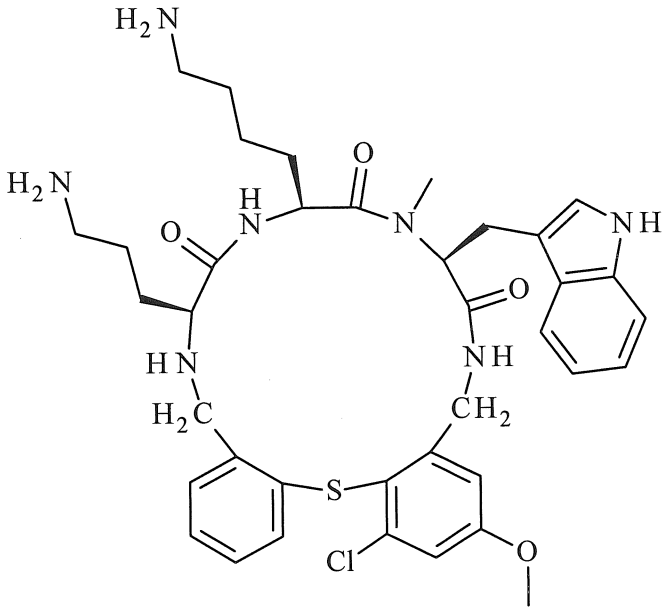
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-Lys(Me,BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 1

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 731,4; theo thực tế 732,4

Ví dụ 49

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 49 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

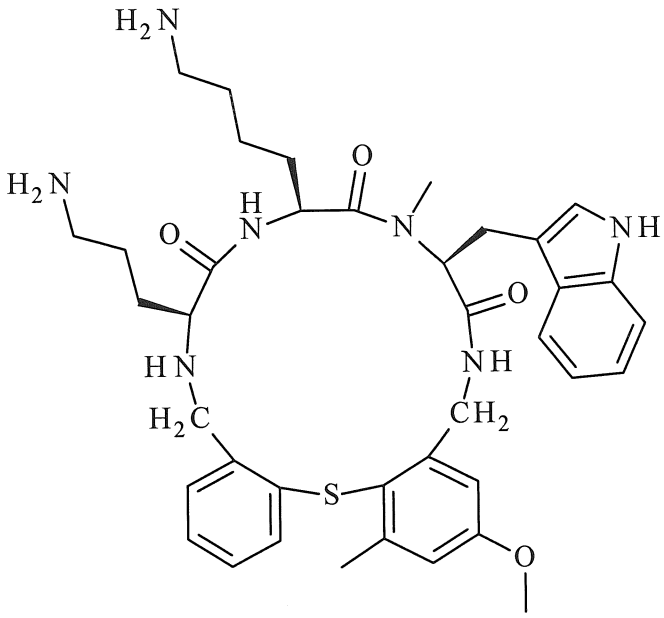
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 33

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 733,3; theo thực tế 734,3

Ví dụ 50

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 50 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

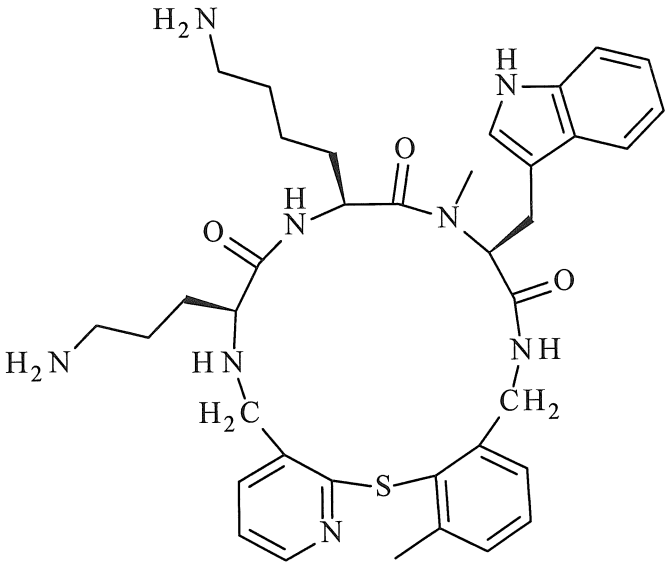
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 34

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 713,4; theo thực tế 714,4

Ví dụ 51

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16,25-dimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 51 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

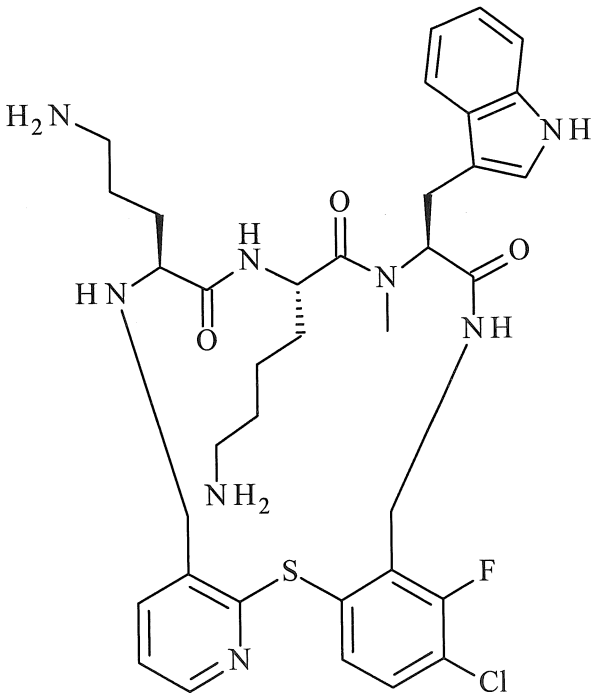
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 40

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 684,4; theo thực tế 685,3

Ví dụ 52

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 52 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

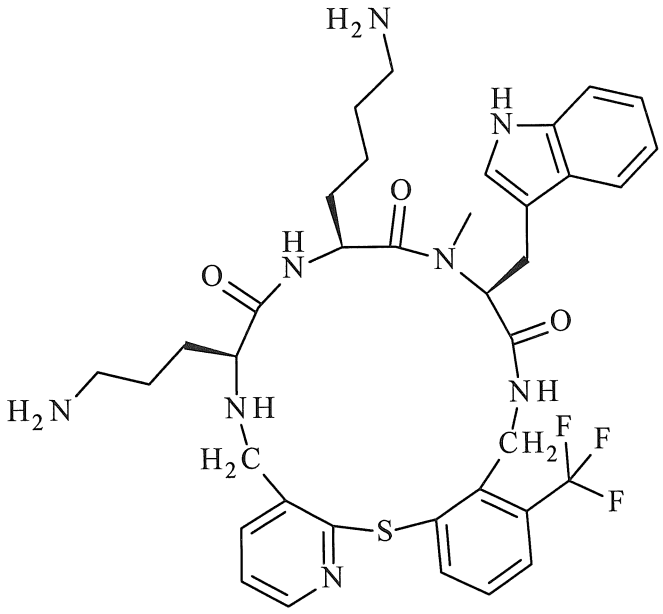
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 28

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 722,3; theo thực tế 723,3

Ví dụ 53

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 53 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

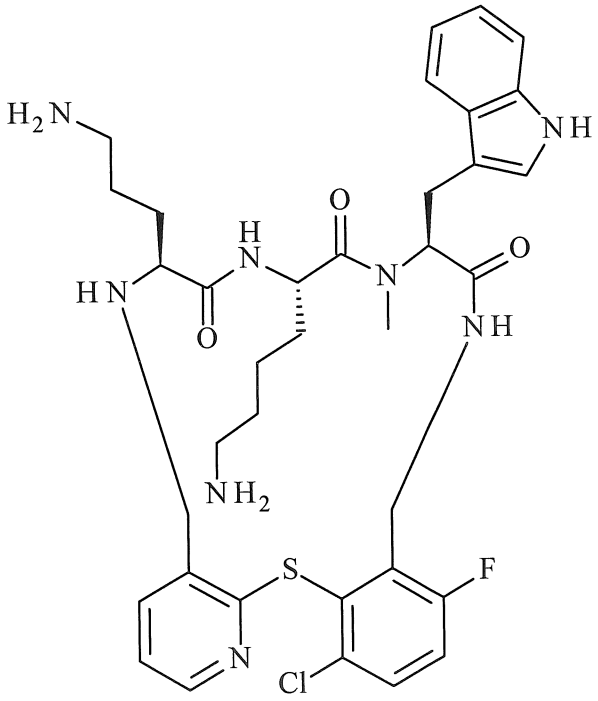
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 23

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 738,3; theo thực tế 739,3

Ví dụ 54

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 54 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

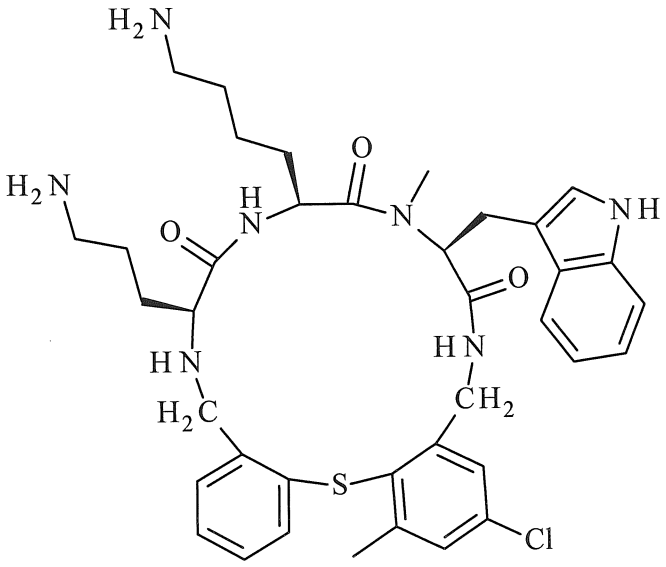
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 27

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 722,3; theo thực tế 723,3.

Ví dụ 55

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 55 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

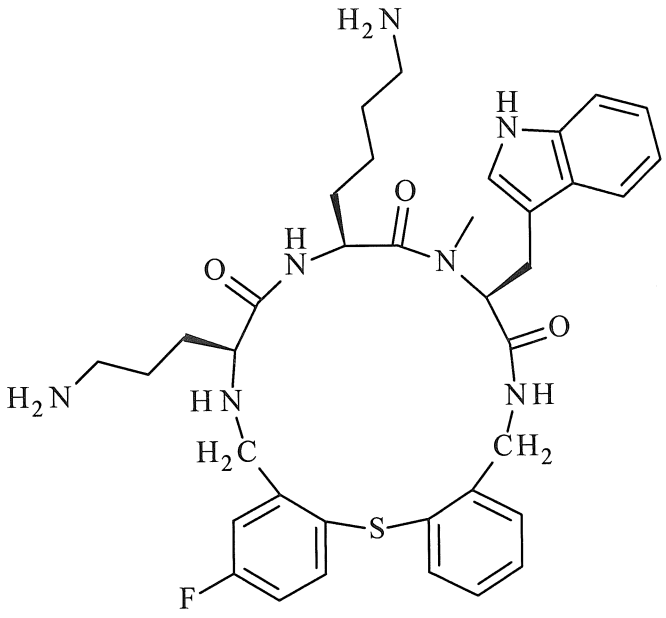
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 38

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3

Ví dụ 56

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 56 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

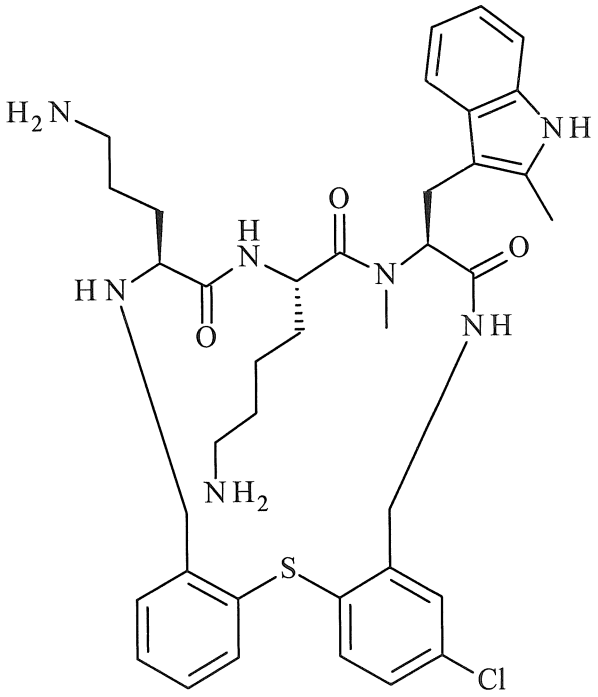
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 39

MS (M+H)+: theo lý thuyết 687,3; theo thực tế 688,3

Ví dụ 57

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 57 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

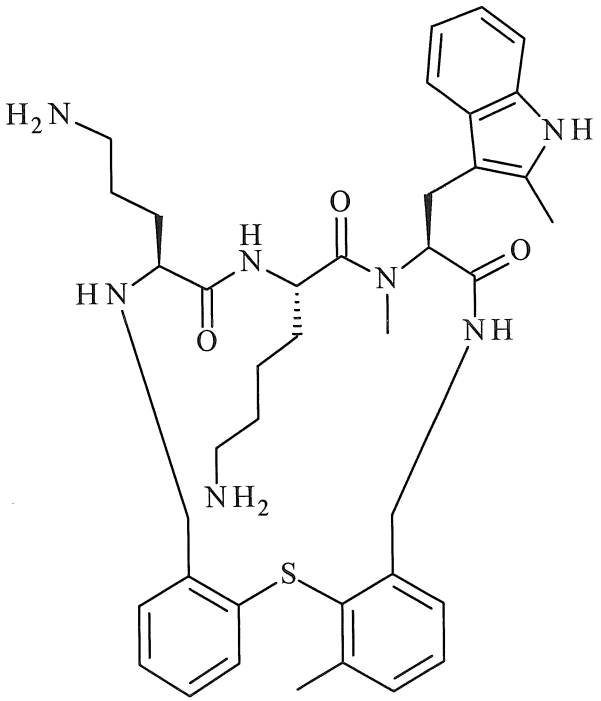
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 3

MS (M+H)+: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3

Ví dụ 58

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,13-dimetyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 58 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

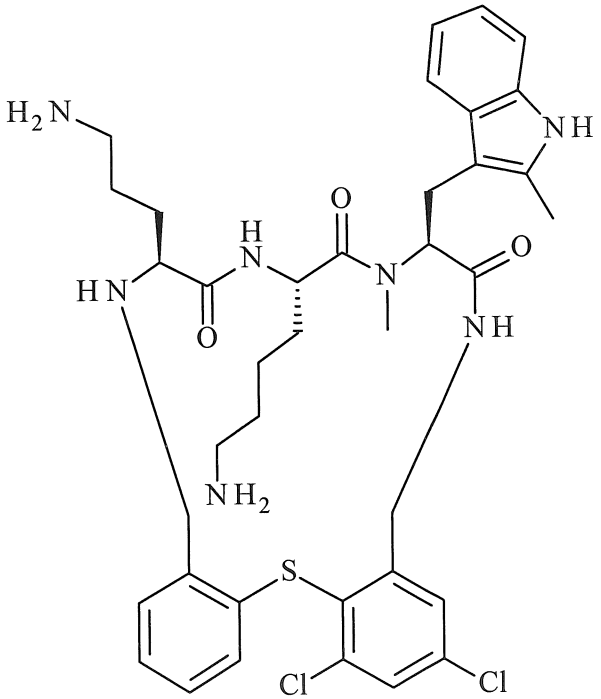
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 6

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 697,7; theo thực tế 698,4

Ví dụ 59

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 59 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

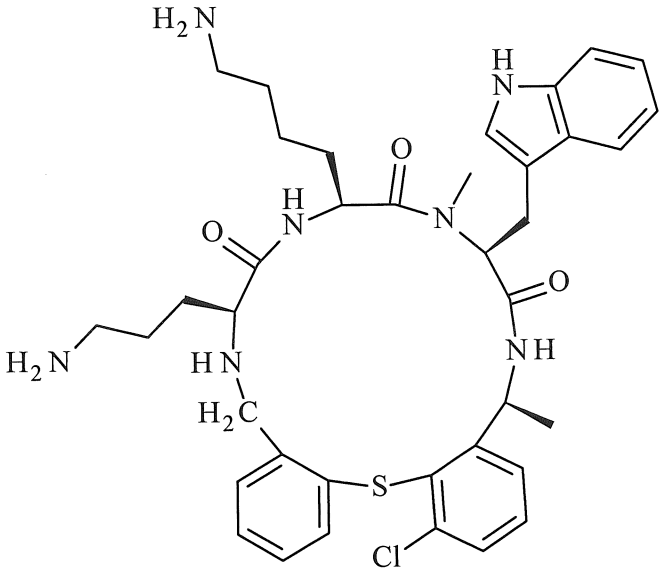
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 37

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 751,3; theo thực tế 752,3

Ví dụ 60

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-9,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 60 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

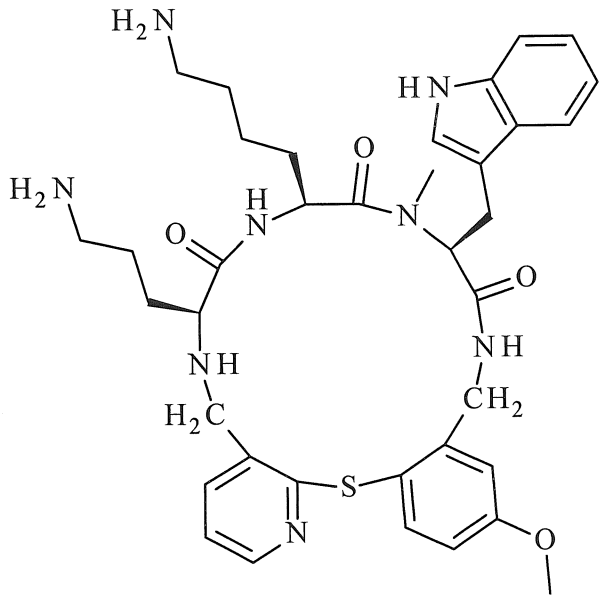
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 41

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 717,3; theo thực tế 718,3

Ví dụ 61

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-metoxy-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 61 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

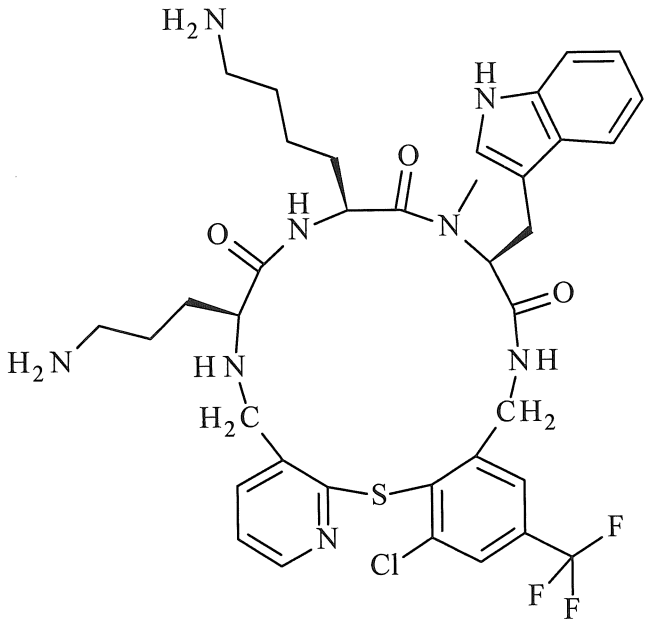
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 43

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 700,3; theo thực tế 701,6

Ví dụ 62

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 62 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

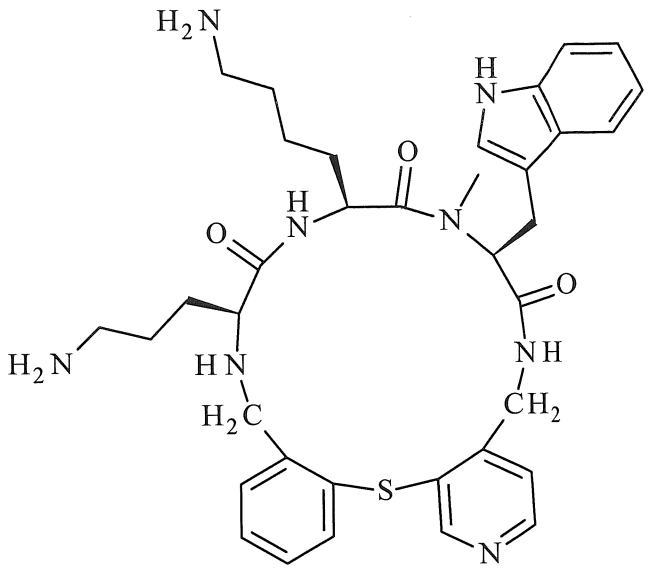
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 45

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 772,3; theo thực tế 773,3

Ví dụ 63

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 63 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

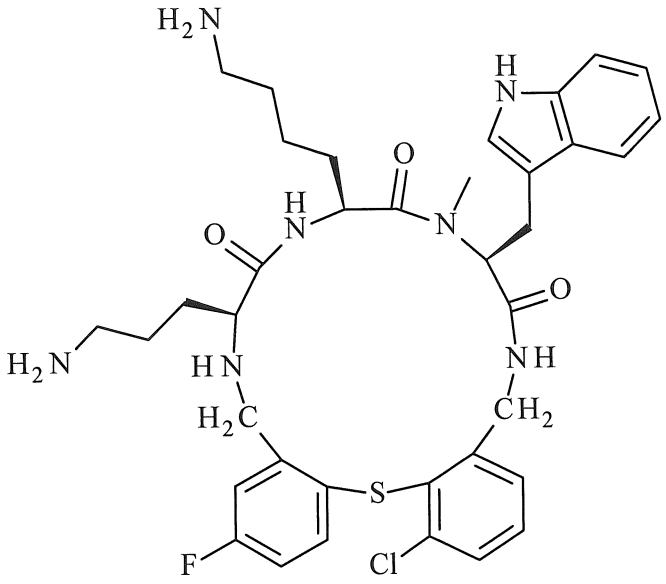
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 46

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 670,3; theo thực tế 671,3

Ví dụ 64

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 64 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

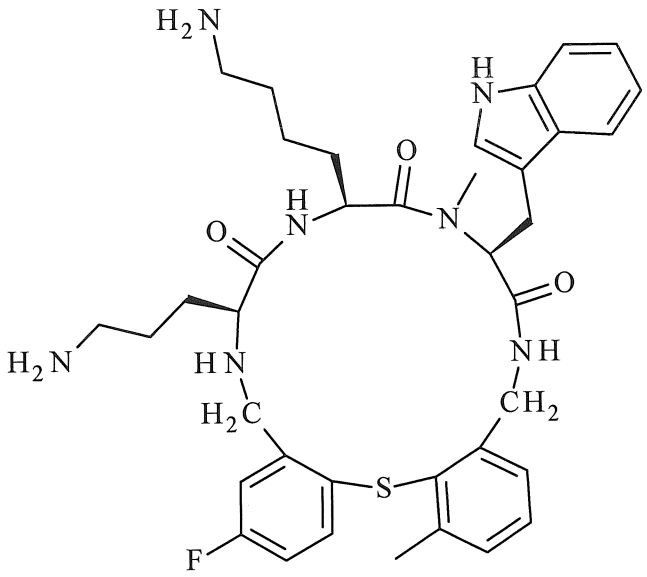
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 42

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 721,3; theo thực tế 772,3

Ví dụ 65

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 65 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

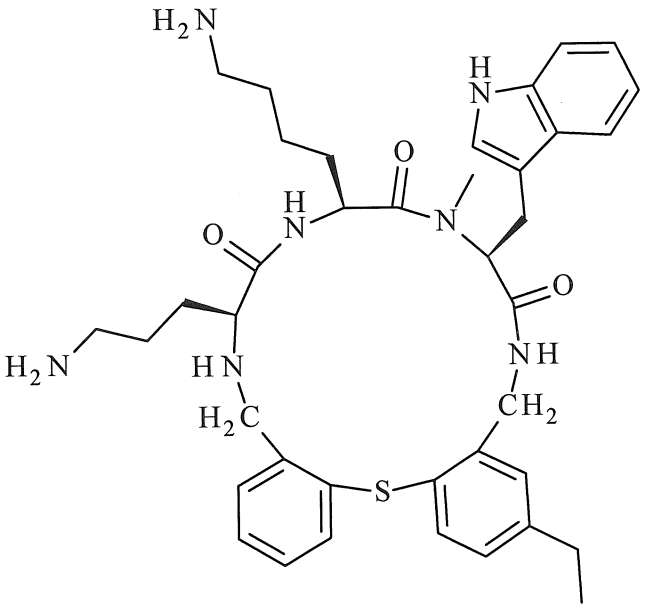
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 44

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 701,3; theo thực tế 702,6

Ví dụ 66

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 66 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

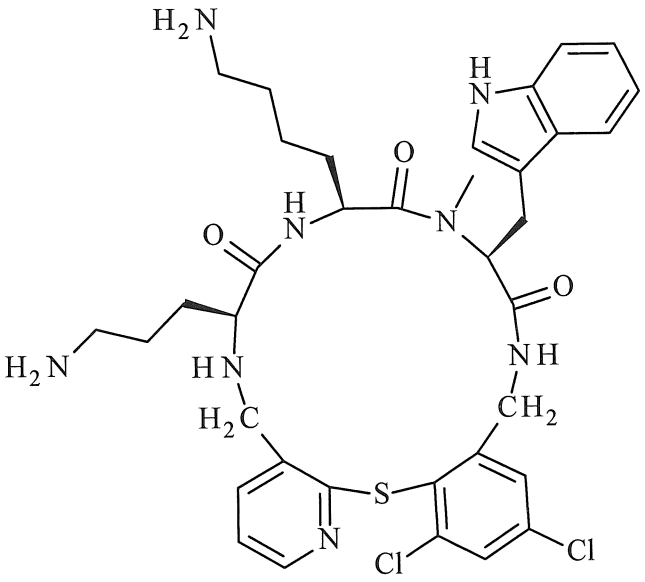
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 49

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 997,4; theo thực tế 998,4

Ví dụ 67

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 67 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

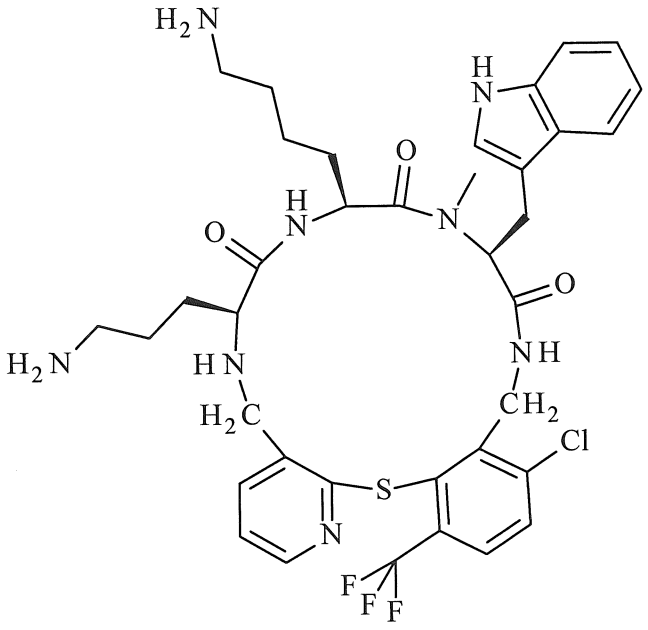
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS (M+H)+: theo lý thuyết 738,3; theo thực tế 739,3

Ví dụ 68

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 68 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

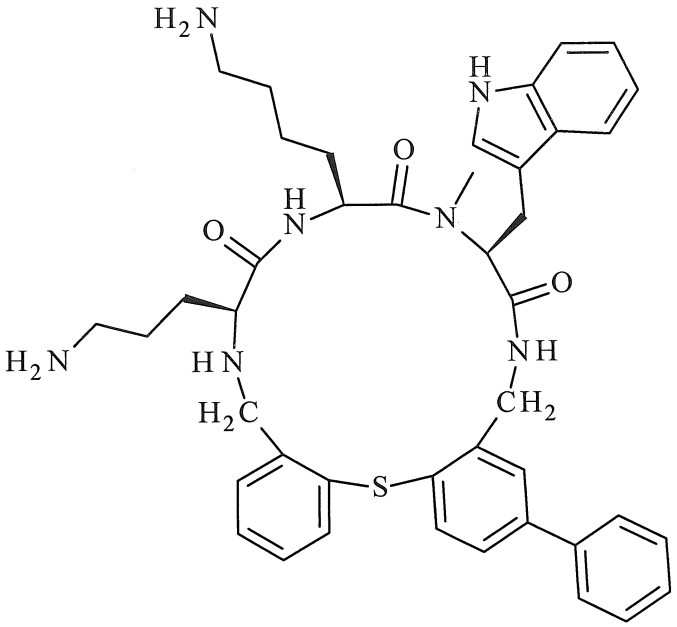
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 48

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 772,3; theo thực tế 773,3

Ví dụ 69

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 69 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

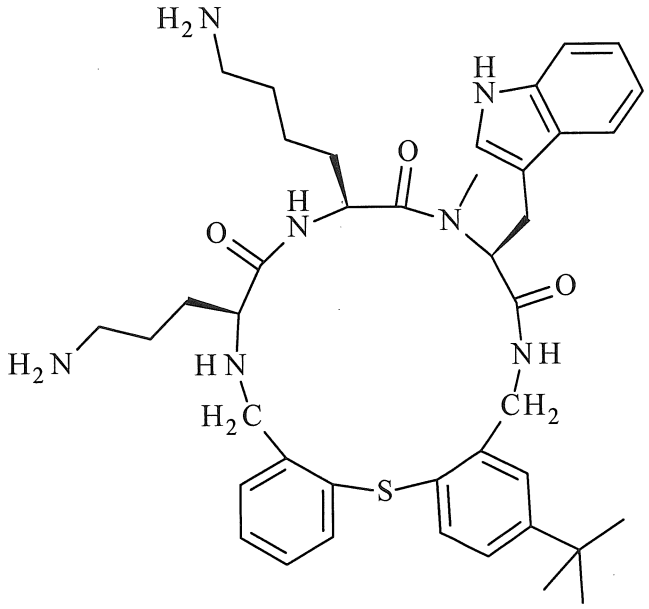
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 50

MS (M+H)+: theo lý thuyết 745,4; theo thực tế 746,4

Ví dụ 70

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-tert-butyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 70 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

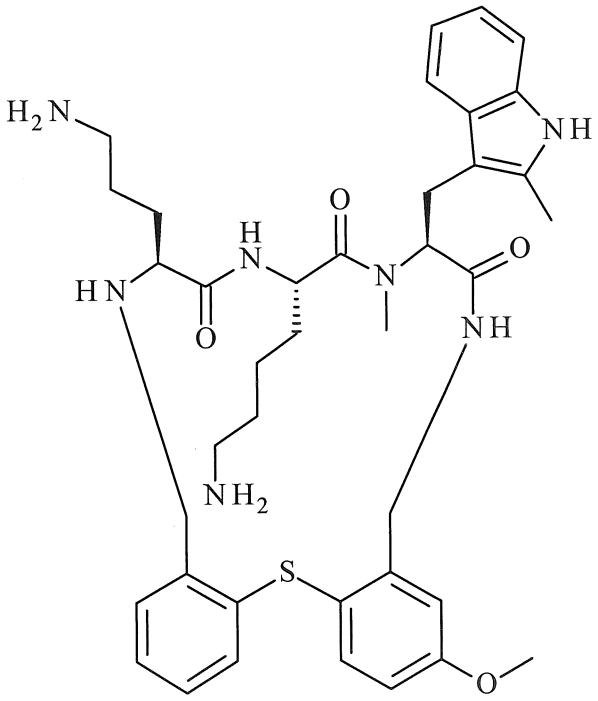
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 51

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 725,4; theo thực tế 726,4

Ví dụ 71

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-metoxy-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 71 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

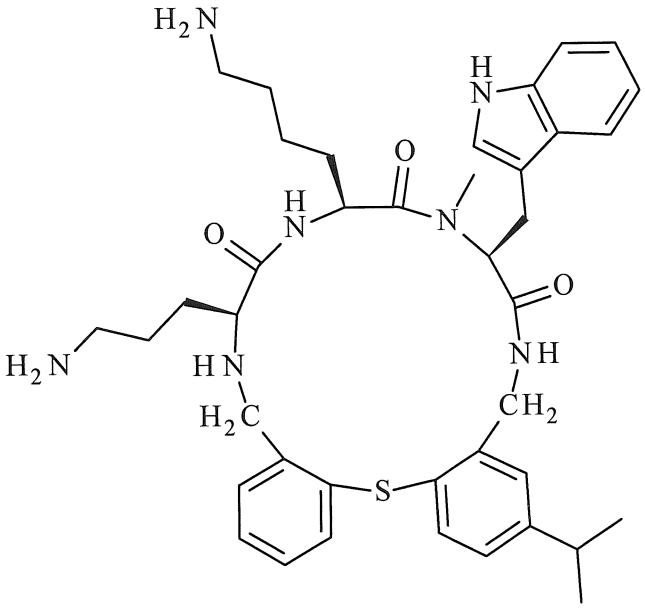
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 5

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 713,9; theo thực tế 714,4

Ví dụ 72

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-isopropyl-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 72 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

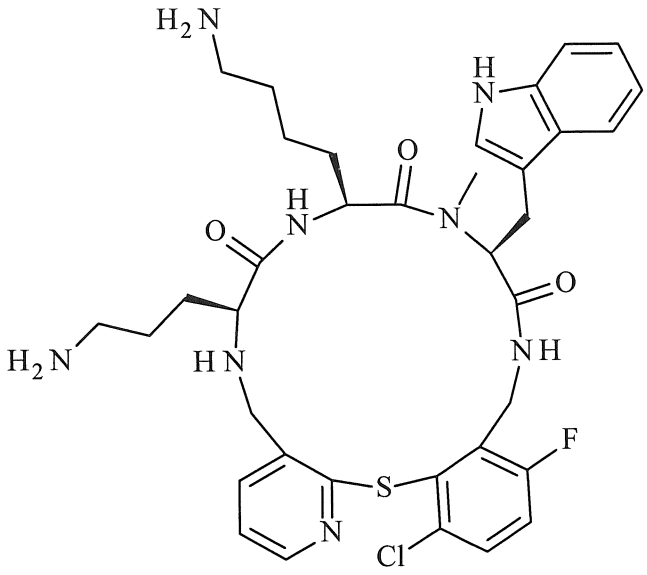
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 52

MS (M+H)+: theo lý thuyết 711,4; theo thực tế 712,4

Ví dụ 73

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 73 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

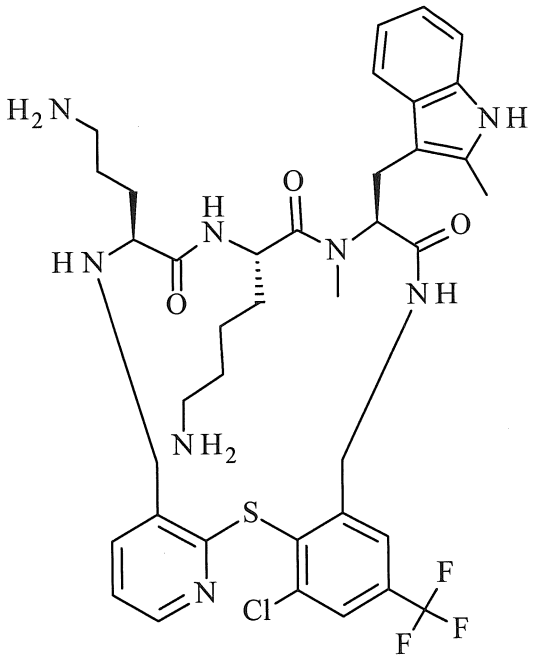
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 27

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 722,3; theo thực tế 723,3

Ví dụ 74

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 74 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

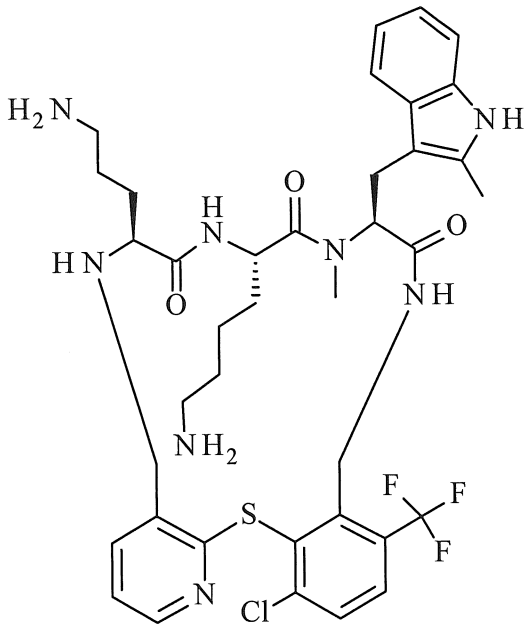
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 45

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 786,6; theo thực tế 787,3

Ví dụ 75

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 75 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

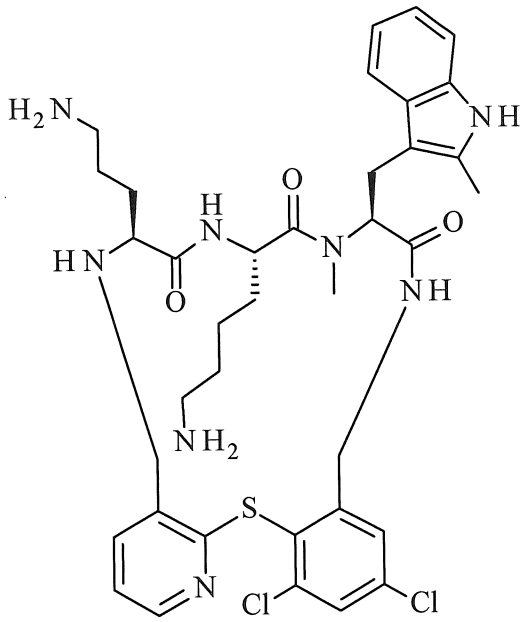
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS (M+H)+: theo lý thuyết 786,3; theo thực tế 787,3

Ví dụ 76

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 76 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

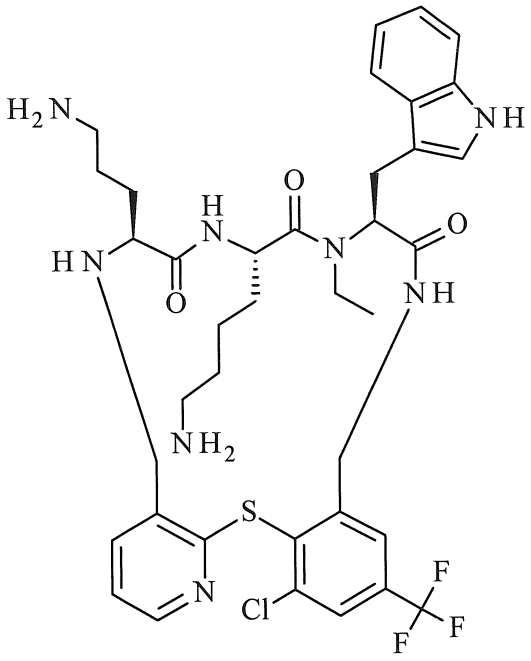
1. Fmoc-2-Metyl-L-Trp-OH, tiếp theo là metyl hóa ở vị trí N trên hạt của Trp alpha-N,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 752,3; theo thực tế 753,3

Ví dụ 77

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 77 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

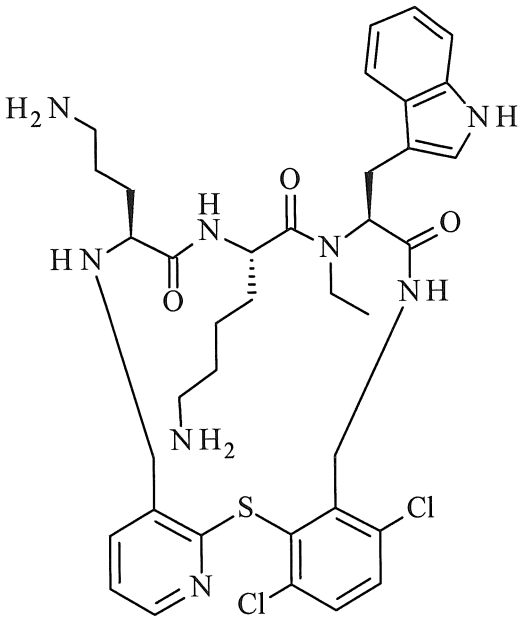
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 45

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 786,3; theo thực tế 787,4

Ví dụ 78

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 78 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

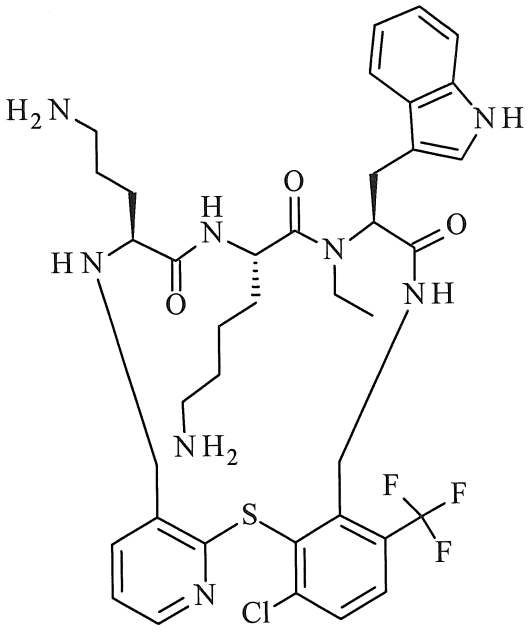
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 30

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 752,3; theo thực tế 753,3

Ví dụ 79

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 79 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

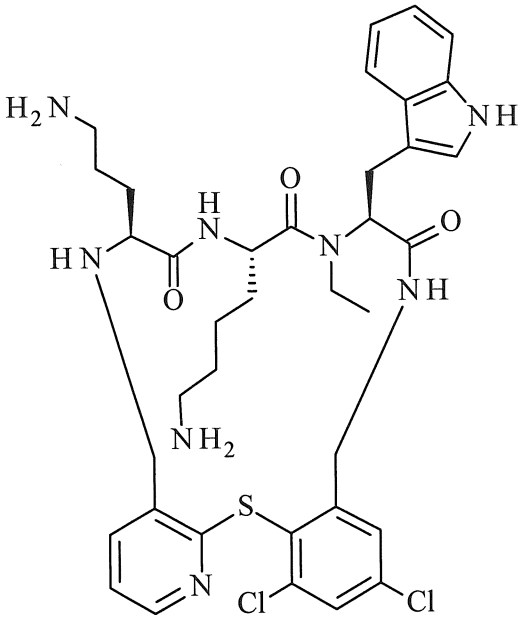
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 786,3; theo thực tế 787,3

Ví dụ 80

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 80 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

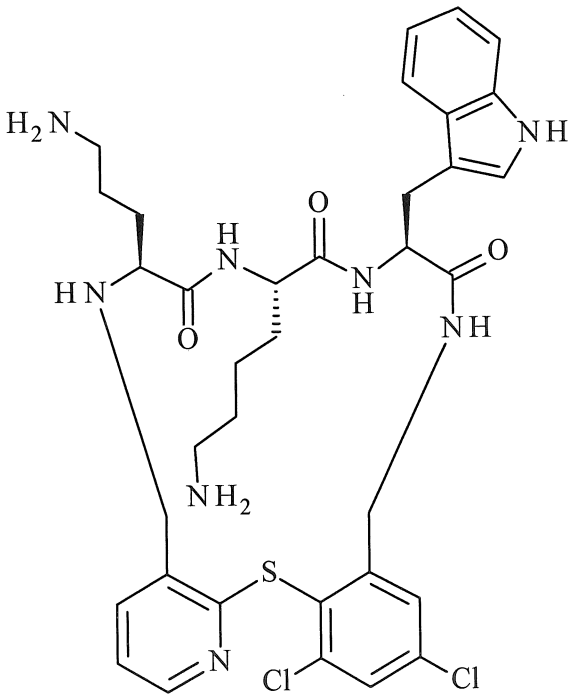
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (Chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 752,3; theo thực tế 753,3

Ví dụ 81

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 81 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

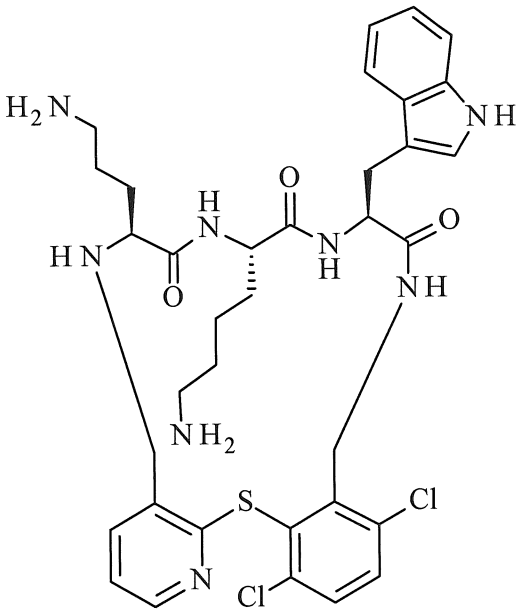
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 724,2; theo thực tế 725,2

Ví dụ 82

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 82 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

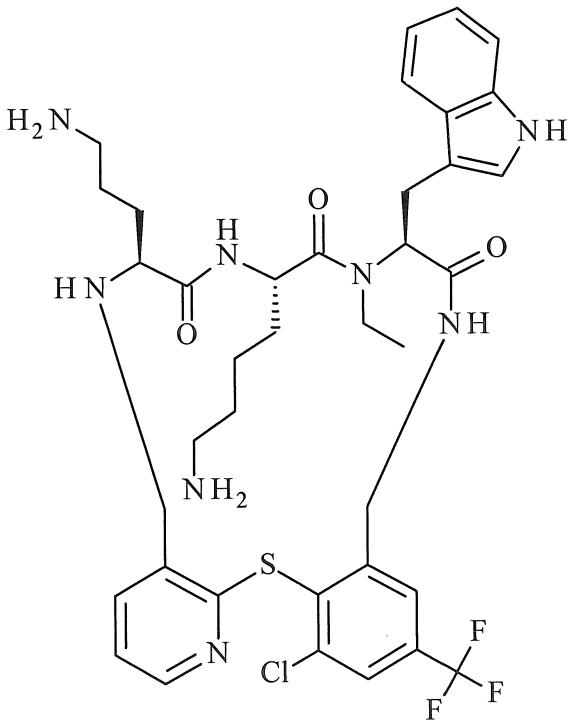
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 30

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 724,2; theo thực tế 725,2

Ví dụ 83

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21, 23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 83 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

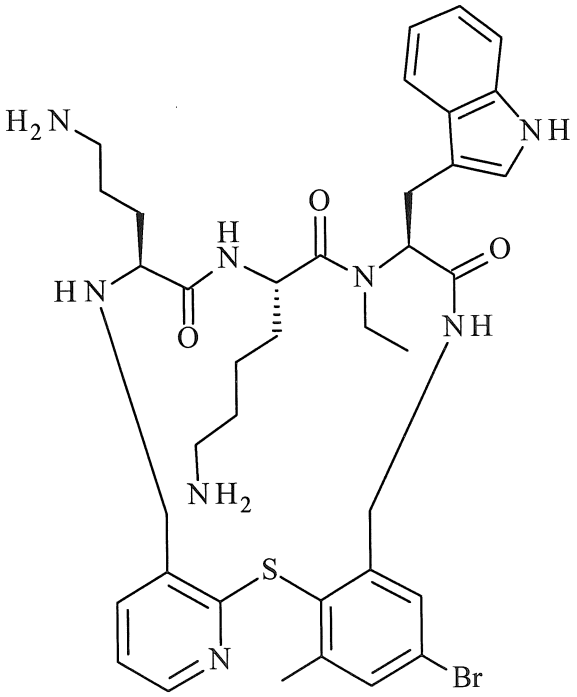
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 45

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 796,3; theo thực tế 787,3

Ví dụ 84

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-25-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 84 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

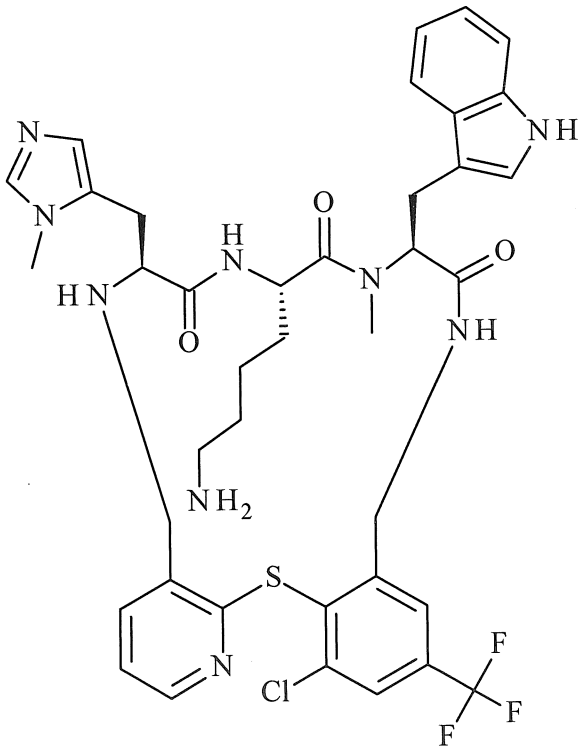
1. Fmoc-NEt-L-Trp(BOC)-OH (chất trung gian 55),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 56

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 776,8; theo thực tế 777,3

Ví dụ 85

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-(3-metyl-3H-imidazol-4-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 85 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

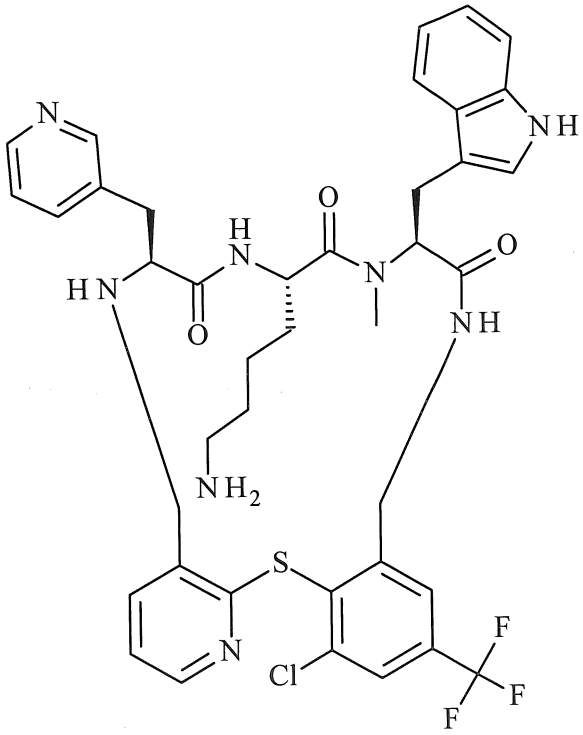
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-axit propionic.

Phạm vi: Chất trung gian 45

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 809,3; theo thực tế 810,3

Ví dụ 86

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-pyridin-3-ylmetyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 86 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

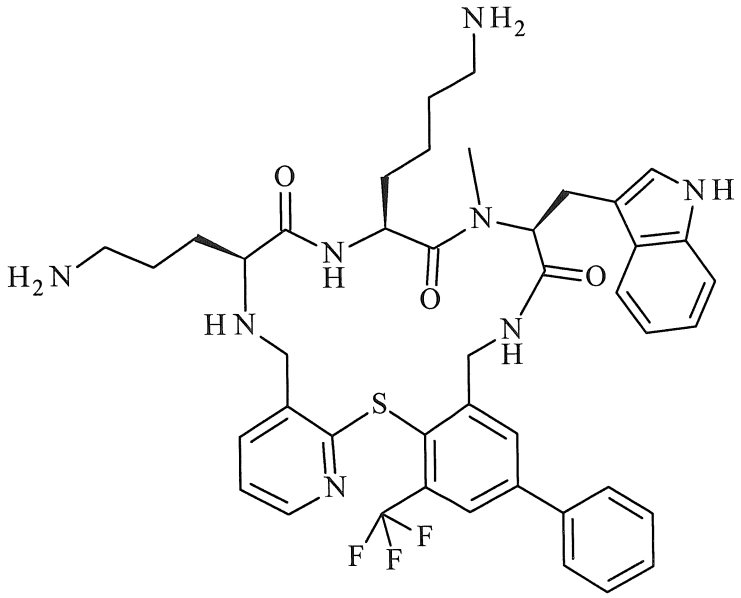
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-pyridin-3-yl-axit propionic.

Phạm vi: Chất trung gian 45

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 806,3; theo thực tế 807,3

Ví dụ 87

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 87 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

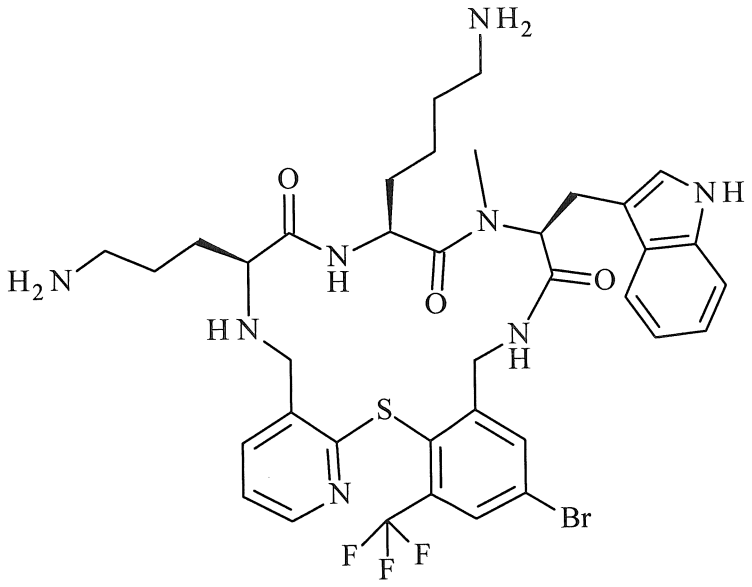
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 57

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 806,3; theo thực tế 807,3

Ví dụ 88

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 88 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

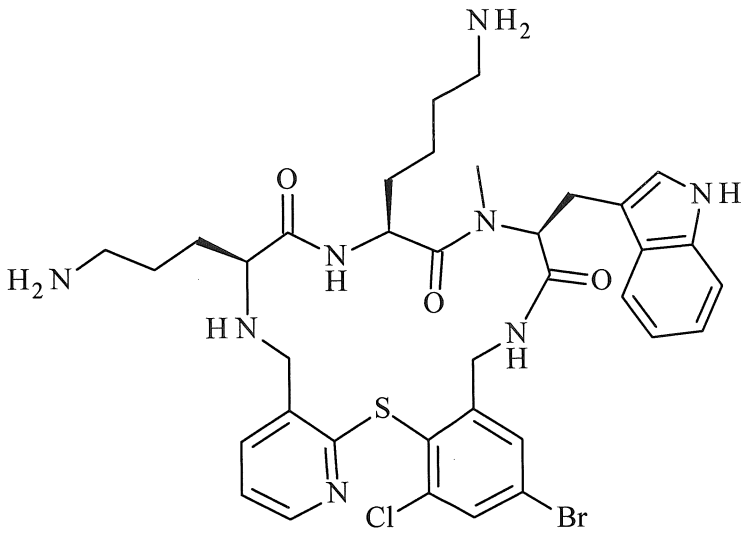
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 58

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 816,8; theo thực tế 817,5

Ví dụ 89

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 89 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

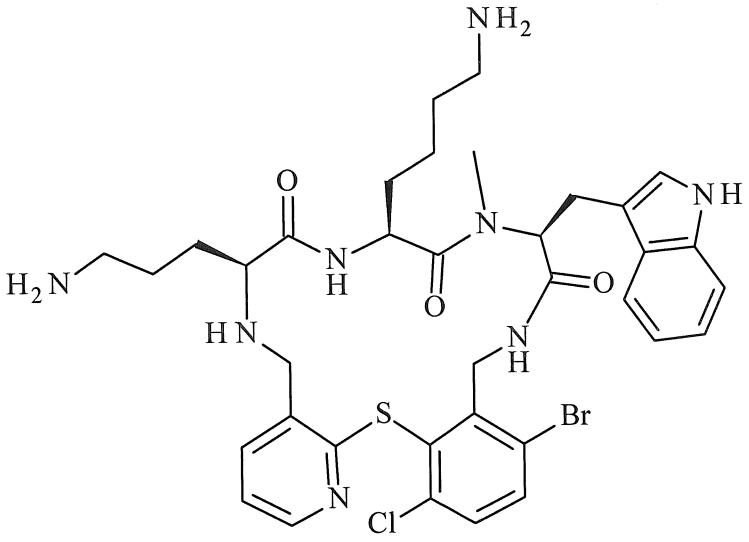
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 59

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 783,2; theo thực tế 784,2

Ví dụ 90

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-bromo-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 90 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

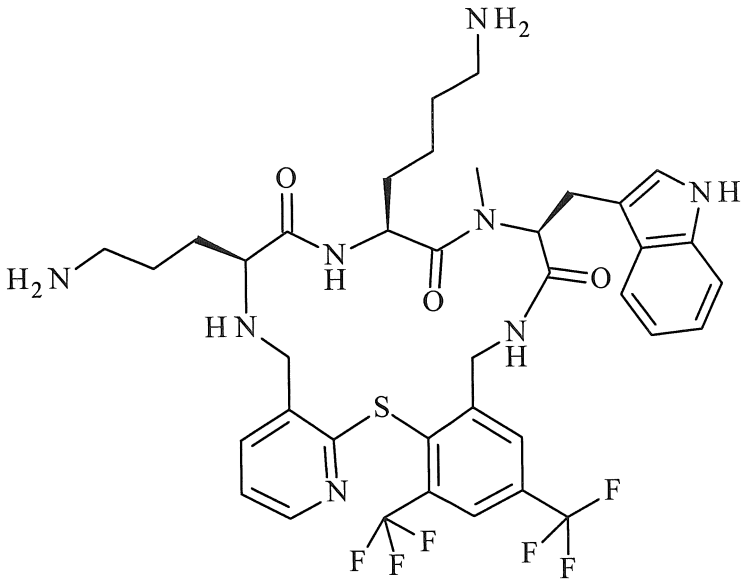
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 60

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 783,2; theo thực tế 784,2

Ví dụ 91

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23,25-bis-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 91 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

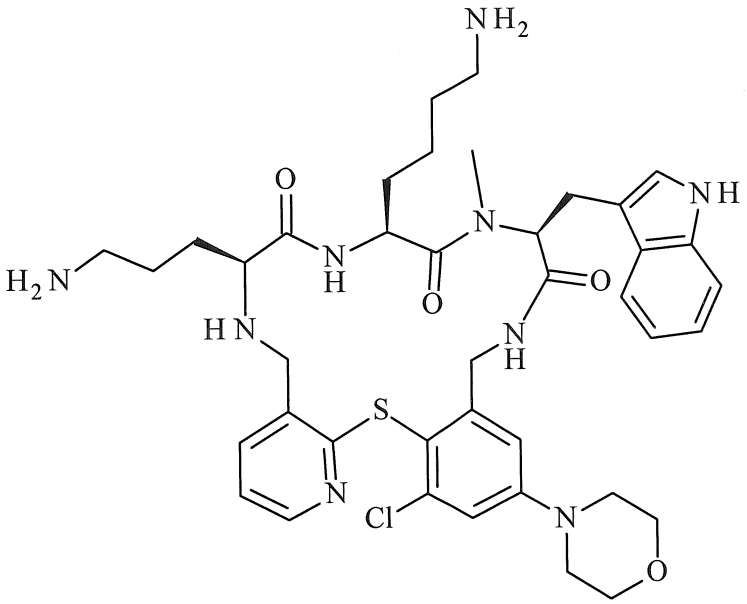
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 61

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 805,9; theo thực tế 807,3

Ví dụ 92

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-morpholin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 92 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

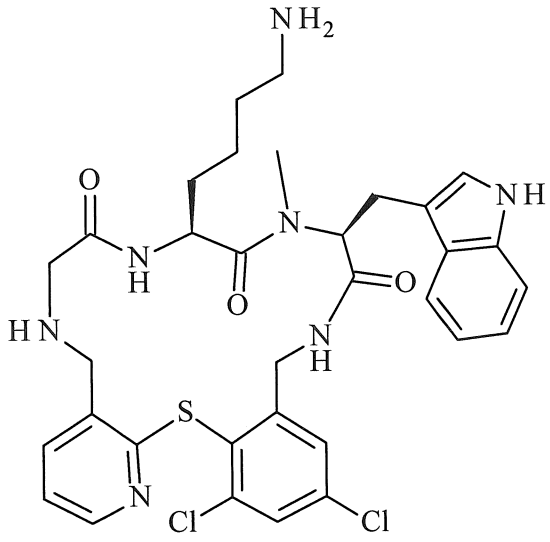
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 62

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 789,4; theo thực tế 790,3

Ví dụ 93

(14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 93 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

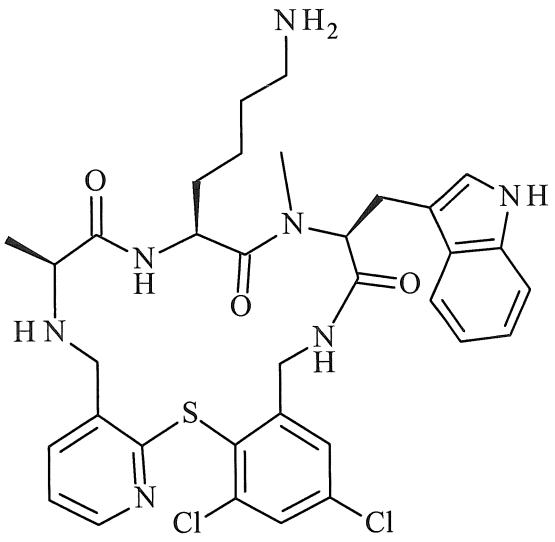
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gly-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 682,7; theo thực tế 683,2

Ví dụ 94

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11,16-dimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 94 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

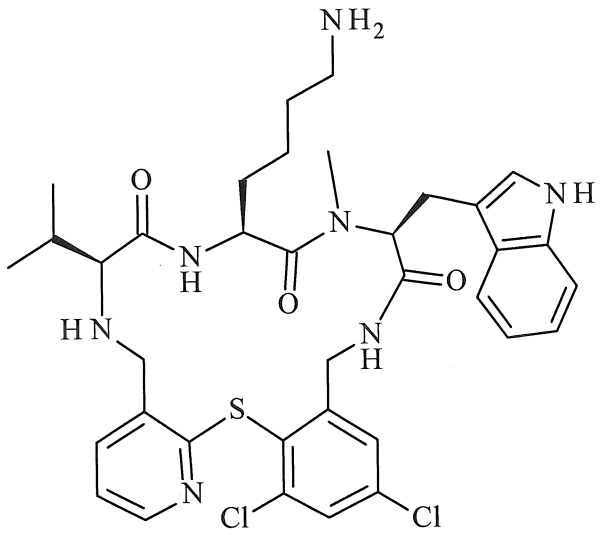
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Ala-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 695,7; theo thực tế 696,2

Ví dụ 95

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11-isopropyl-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 95 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

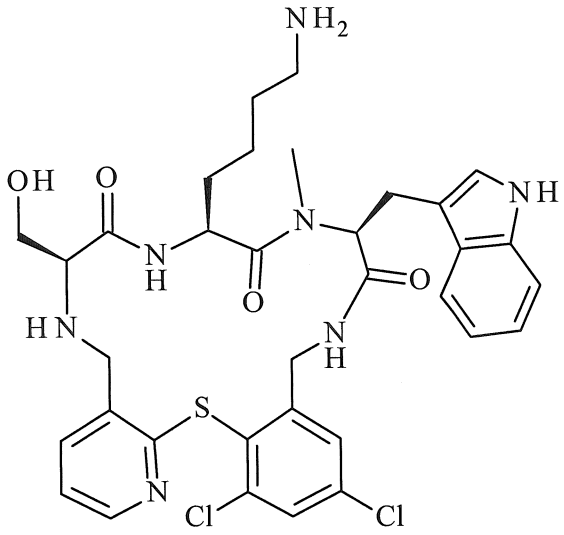
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Leu-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 723,7; theo thực tế 724,3

Ví dụ 96

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-hydroxymetyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 96 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

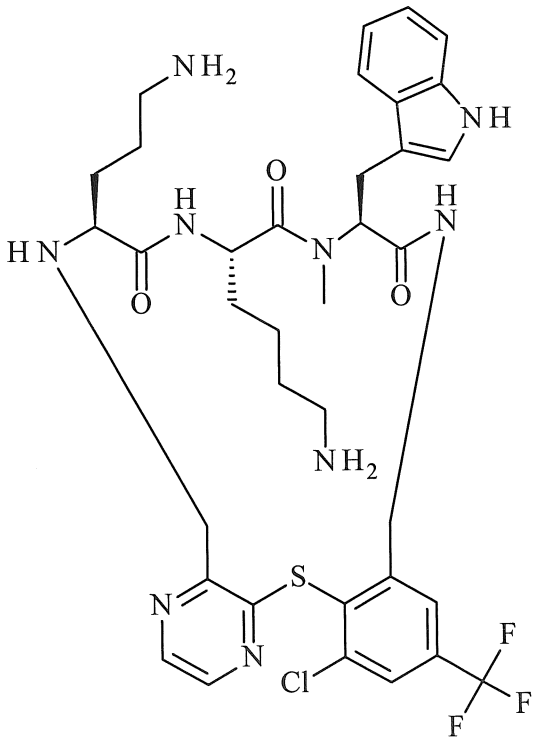
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Ser(tBu)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 711,7; theo thực tế 712,2

Ví dụ 97

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 97 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

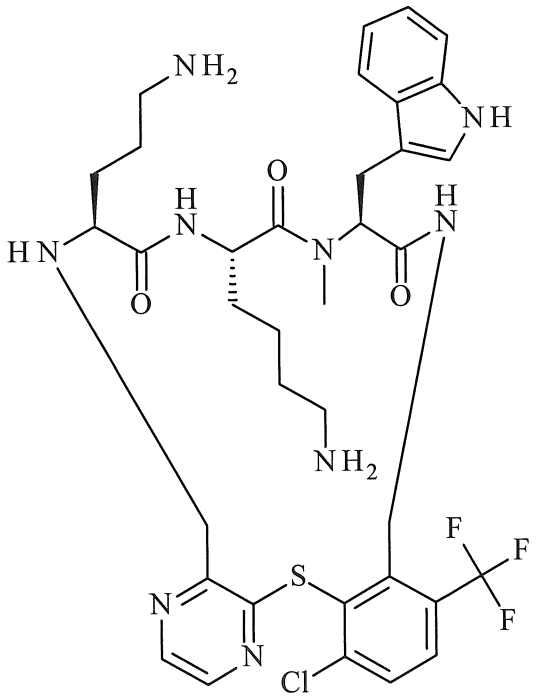
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 63

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 773,3; theo thực tế 774,3

Ví dụ 98

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 98 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

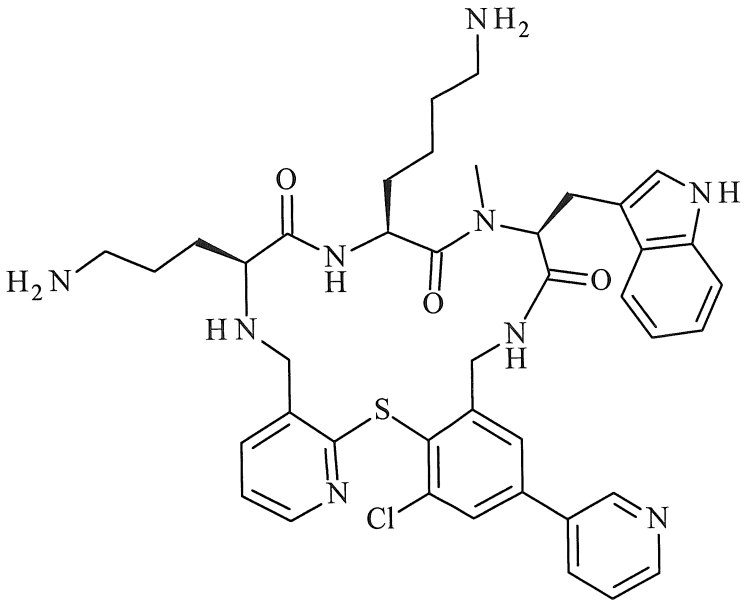
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 64

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 773,3; theo thực tế 774,3

Ví dụ 99

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15, 18-trion



Ví dụ 99 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

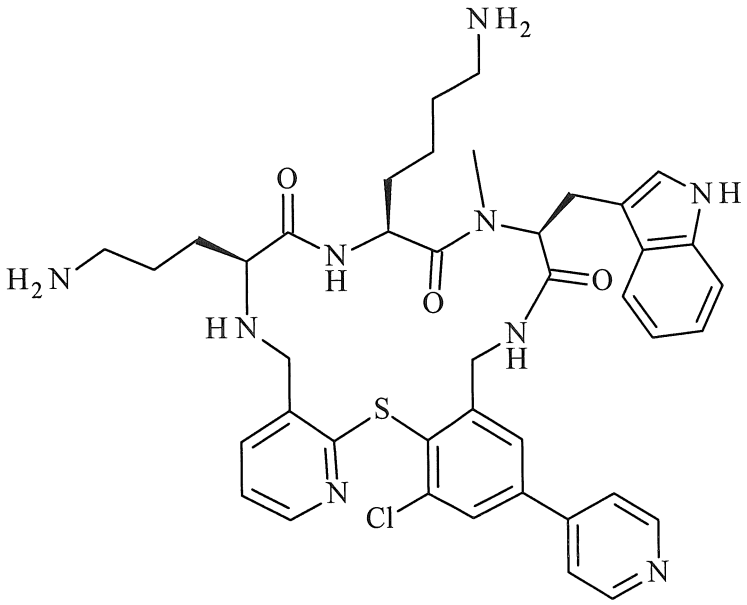
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 65

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 781,4; theo thực tế 782,4

Ví dụ 100

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 100 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

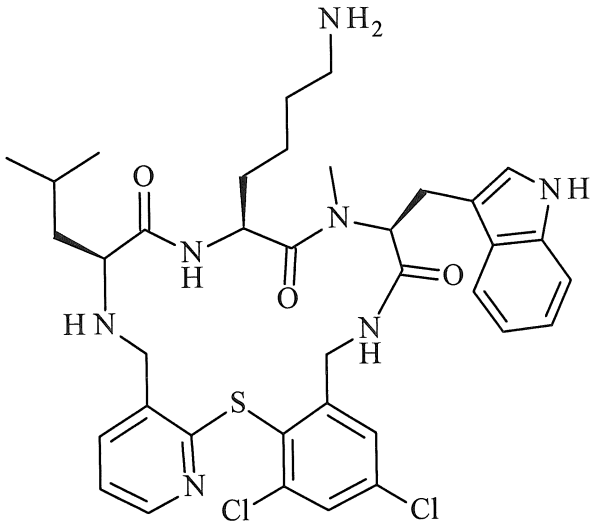
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 66

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 781,4; theo thực tế 782,4

Ví dụ 101

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11-isobutyl-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23--hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 101 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

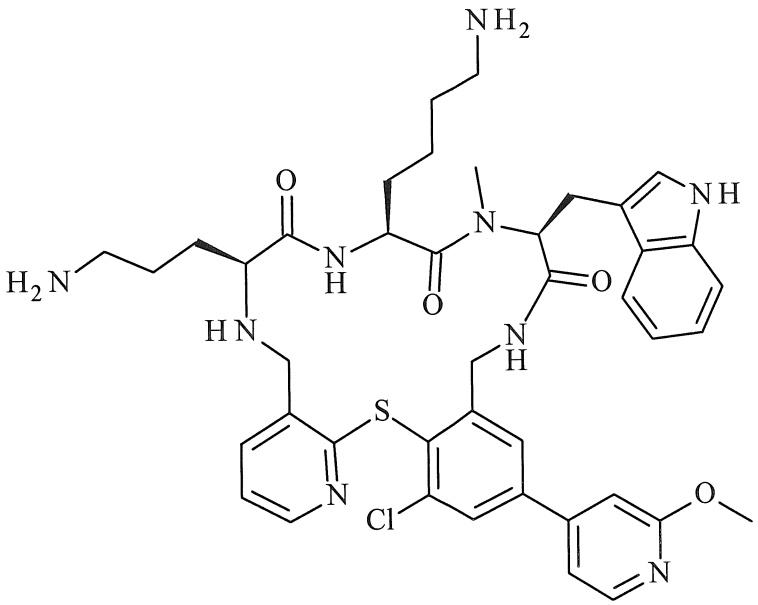
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Leu-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 737,8; theo thực tế 738,3

Ví dụ 102

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 102 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

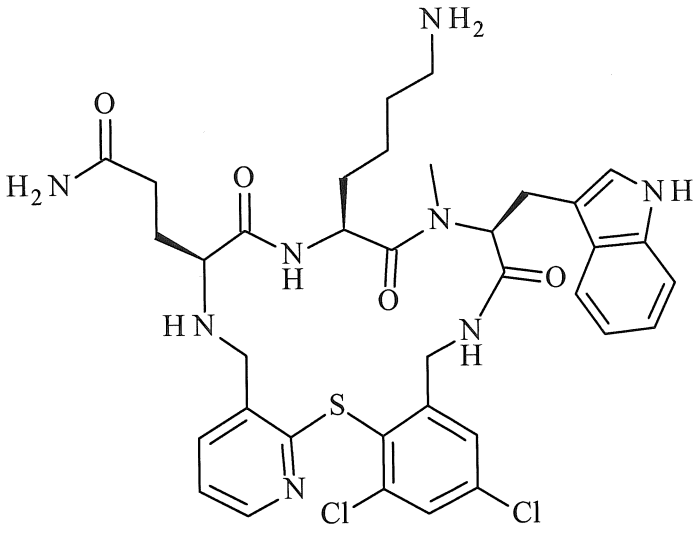
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 67

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 811,4; theo thực tế 812,4

Ví dụ 103

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 103 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

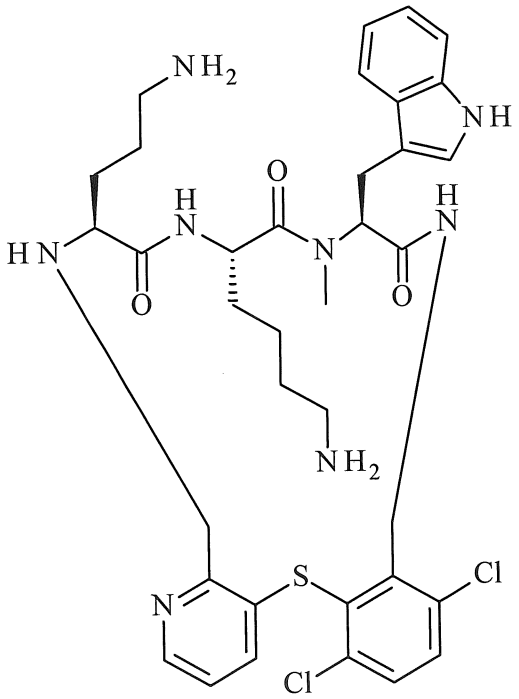
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt) -OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 752,7; theo thực tế 753,3

Ví dụ 104

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 104 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

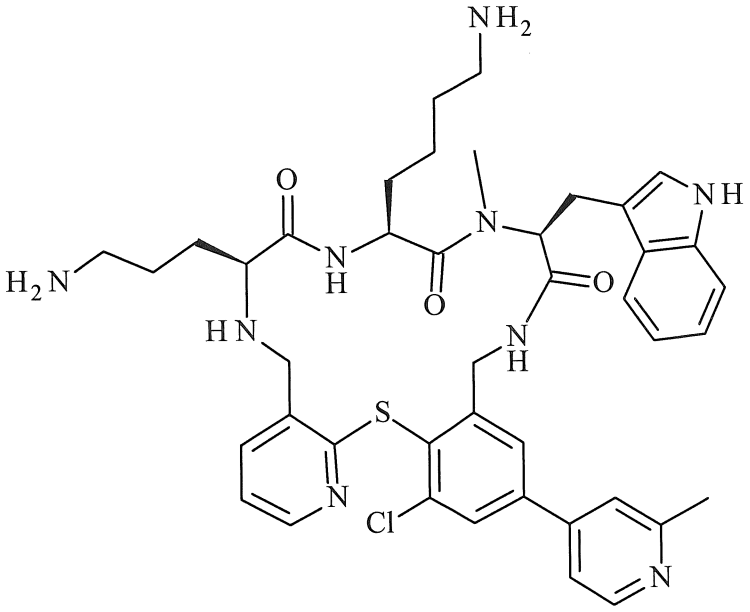
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 68

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 738,4; theo thực tế 739,3 [$(M+H)^+$]

Ví dụ 105

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 105 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

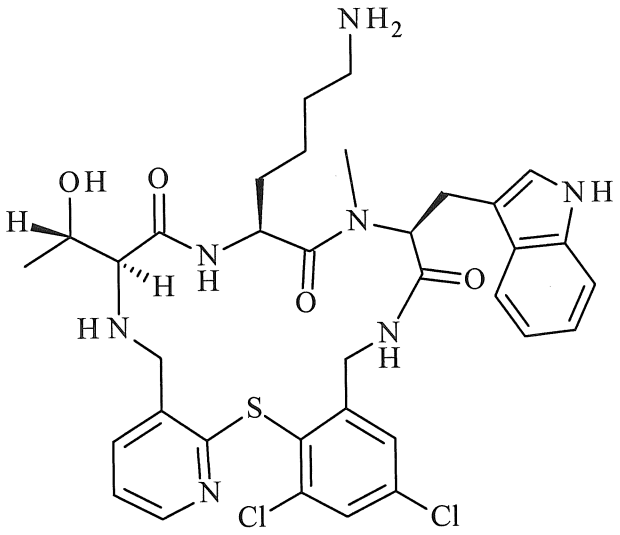
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 65

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 795,4; theo thực tế 796,4

Ví dụ 106

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-((S)-1-hydroxy-etyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 106 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

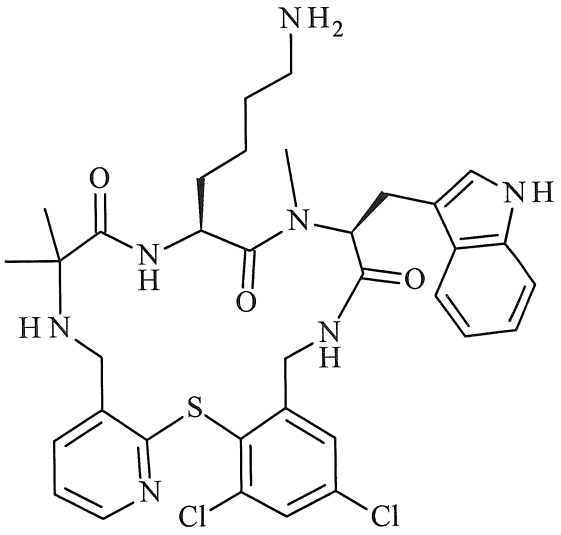
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Thr(tBu)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 725,7; theo thực tế 726,3

Ví dụ 107

(14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11,11,16-trimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 107 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

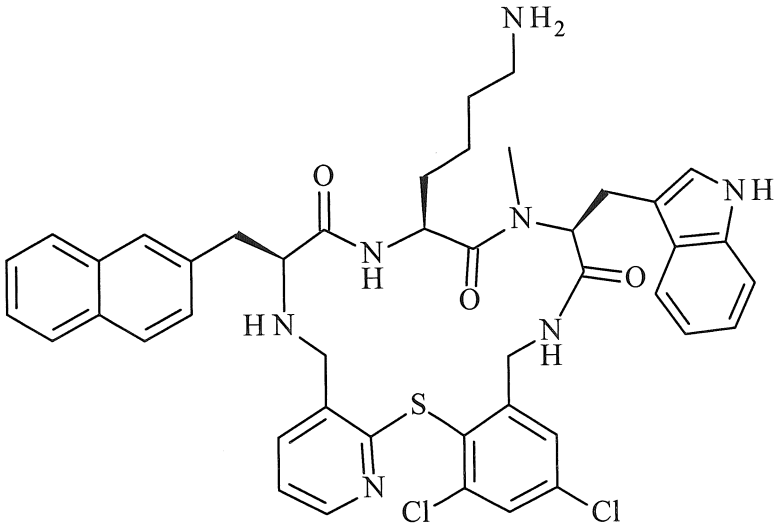
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-Aib-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 709,7; theo thực tế 710,3

Ví dụ 108

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-naphtalen-2-ylmetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 108 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

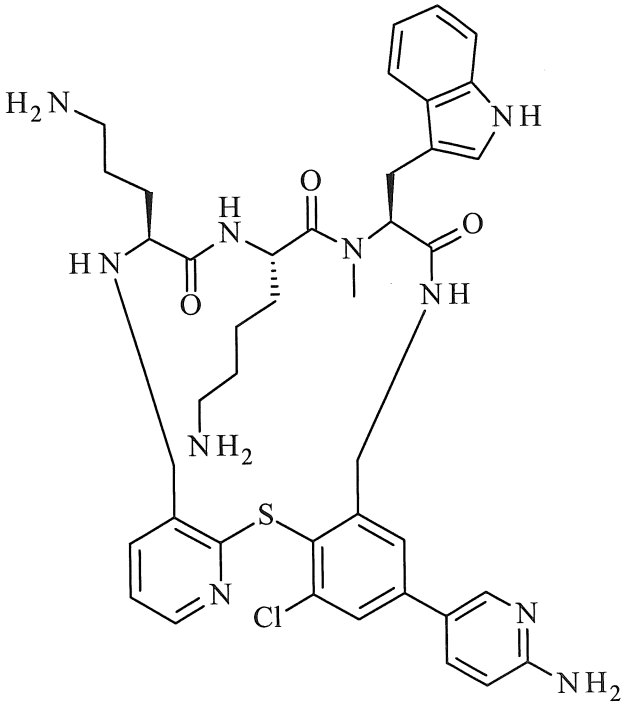
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-2-Nal-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 821,8; theo thực tế 822,3

Ví dụ 109

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(6-amino-pyridin-3-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 109 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

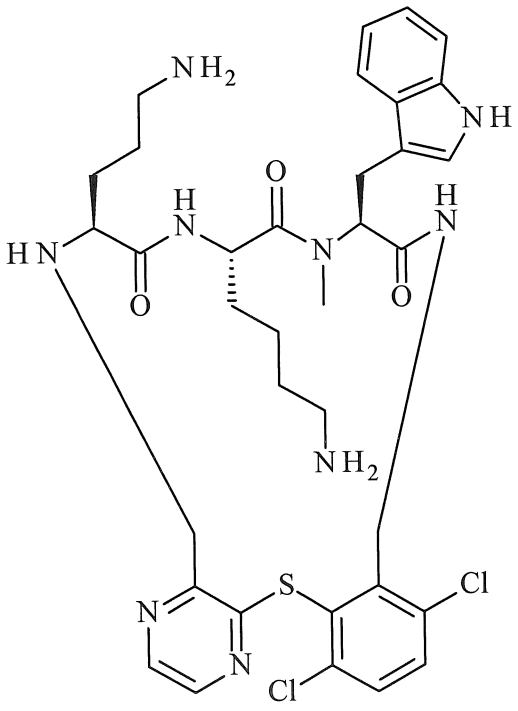
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 70

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 796,4; theo thực tế 797,3

Ví dụ 110

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 110 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

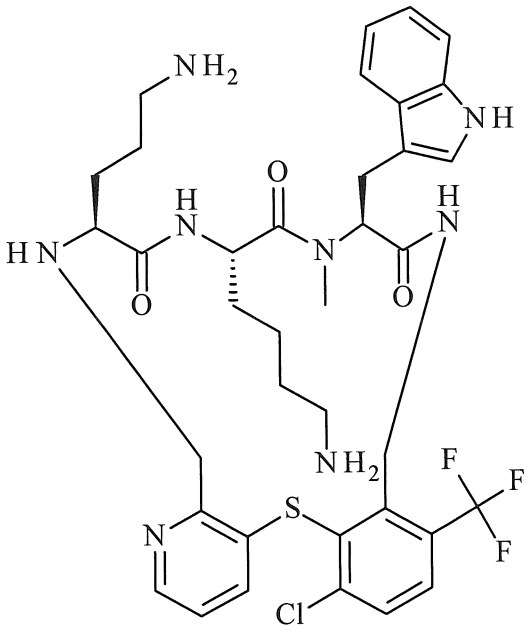
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 71

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 739,3; theo thực tế 740,3 [$(M+H)^+$]

Ví dụ 111

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 111 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

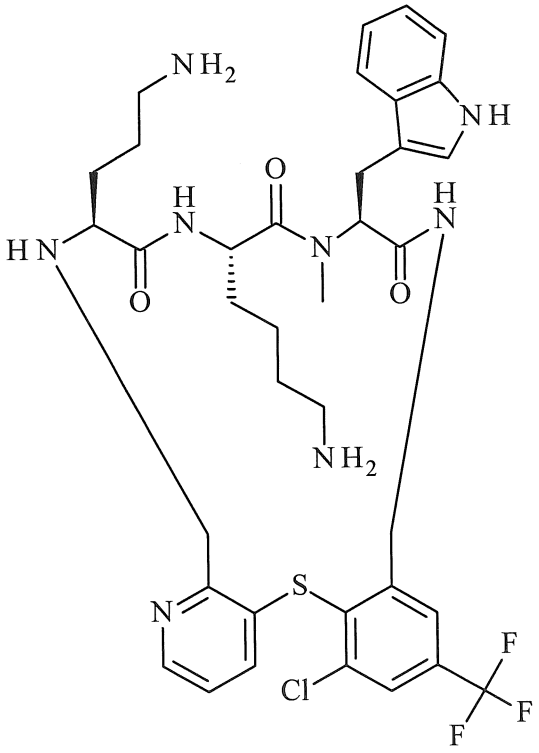
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 72

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 772,3; theo thực tế 773,3 [$(M+H)^+$]

Ví dụ 112

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 112 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

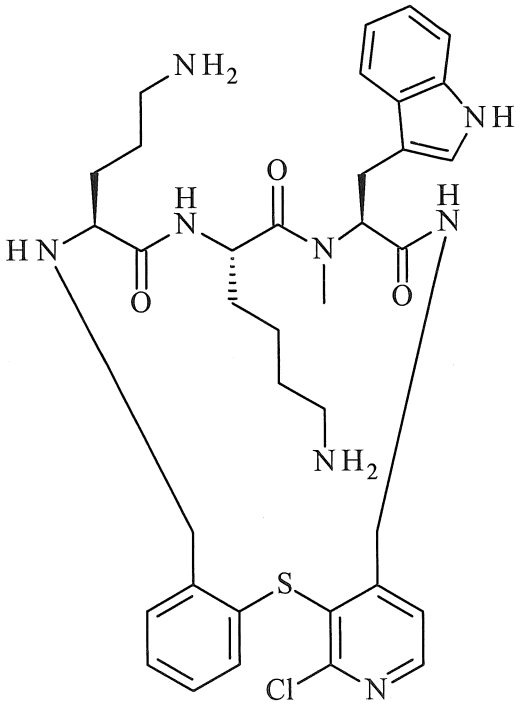
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 73

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 772,3; theo thực tế 773,3 [$(M+H)^+$]

Ví dụ 113

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 113 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

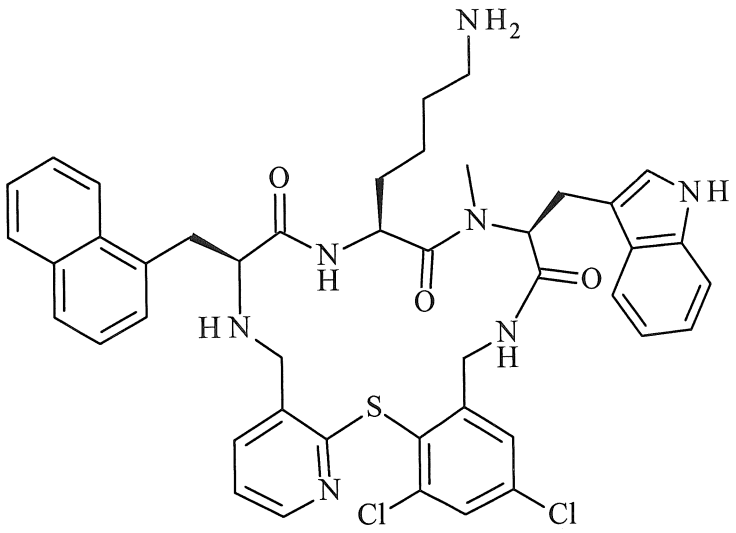
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 74

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 704,3; theo thực tế 705,3 [$(M+H)^+$]

Ví dụ 114

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-naphtalen-1-ylmetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 114 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

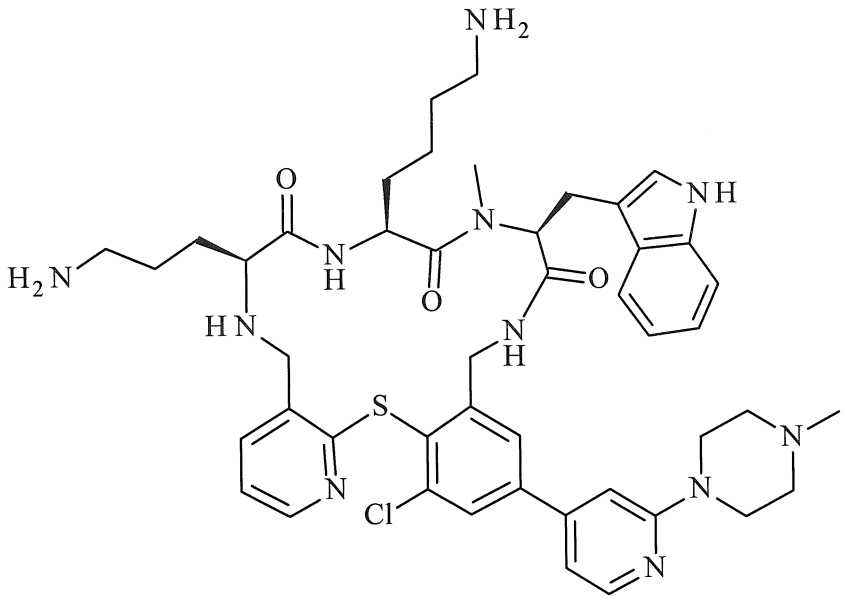
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-1-Nal-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 821,8; theo thực tế 822,3

Ví dụ 115

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-yl]-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 115 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

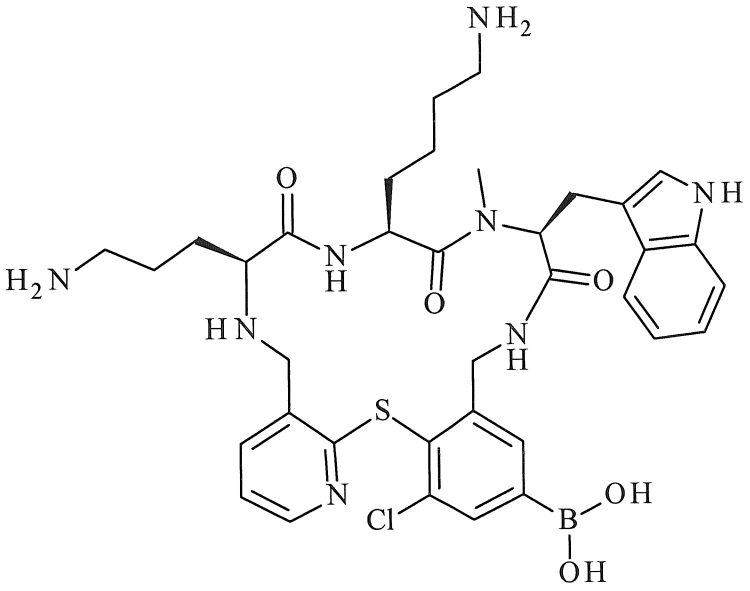
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 75

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 821,8; theo thực tế 822,3

Ví dụ 116

Axit {(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-13-[(1H-indol-3-yl)metyl]-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydropyrido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzothiatetraazaxycloheptadexin-18-yl}boronic



Ví dụ 116 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

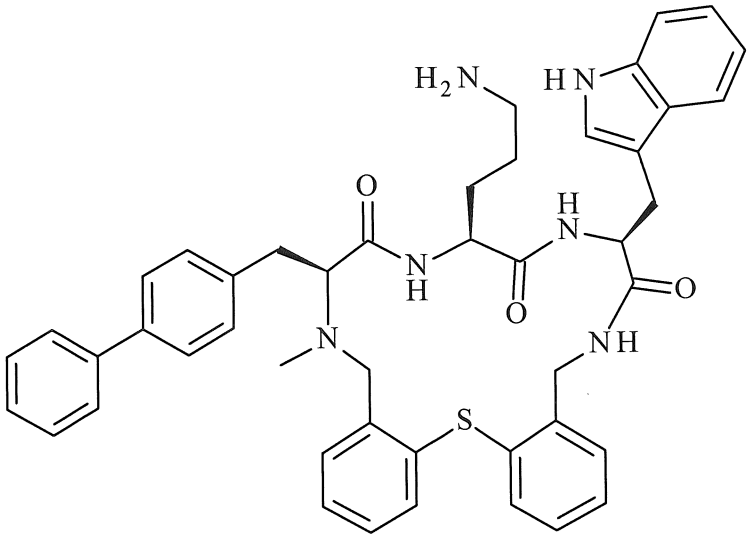
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 76

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 748,1; theo thực tế 749,4

Ví dụ 117

(12S,15S,18S)-15-(3-amino-propyl)-18-biphenyl-4-ylmetyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-19-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 117 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

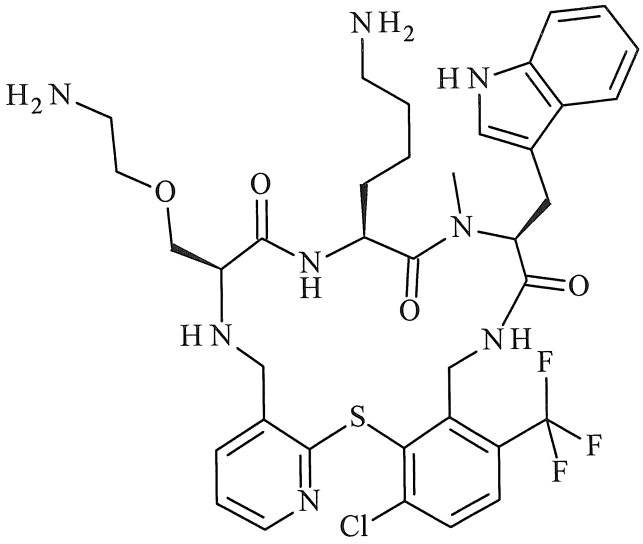
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-NMe-Bip(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 4

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 765,35; theo thực tế 765,42

Ví dụ 118

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(2-amino-etoxymetyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 118 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

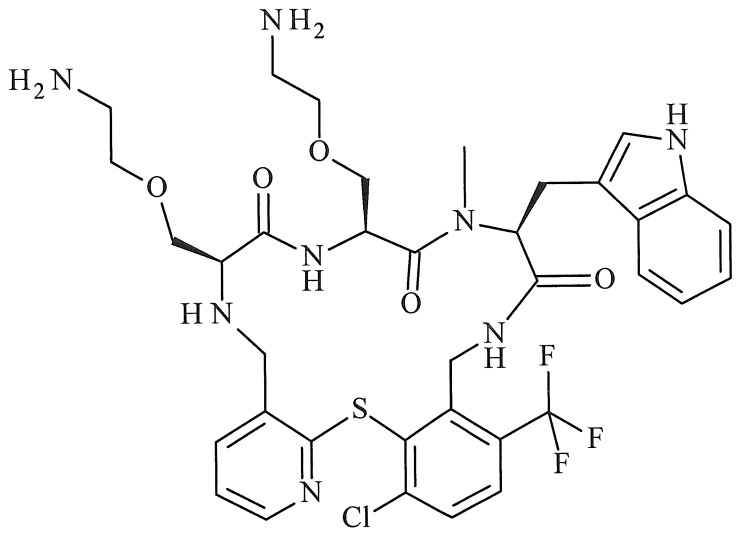
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Axit (S)-3-(2-tert-butoxycarbonylamino-etoxy)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-propionic

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 789,29; theo thực tế 789,34

Ví dụ 119

(11S,14S,17S)-11,14-Bis-(2-amino-etoxymetyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 119 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

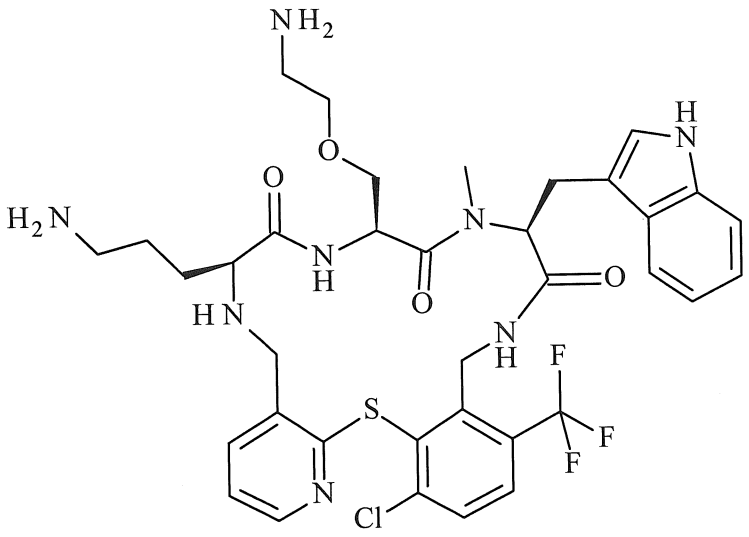
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Axit (S)-3-(2-tert-butoxycarbonylamino-etoxy)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-propionic
3. Axit (S)-3-(2-tert-butoxycarbonylamino-etoxy)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-propionic

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 791,26; theo thực tế 791,27

Ví dụ 120

(11S,14S,17S)-14-(2-amino-etoxymetyl)-11-(3-amino-propyl)--25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 120 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

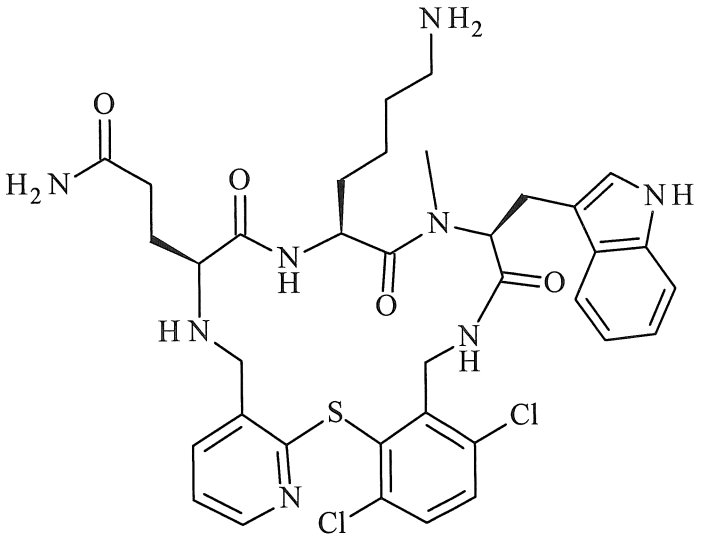
- Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
- Axit (S)-3-(2-tert-butoxycarbonylamino-etoxy)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-propionic
- Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 775,27; theo thực tế 775,22

Ví dụ 121

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 121 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

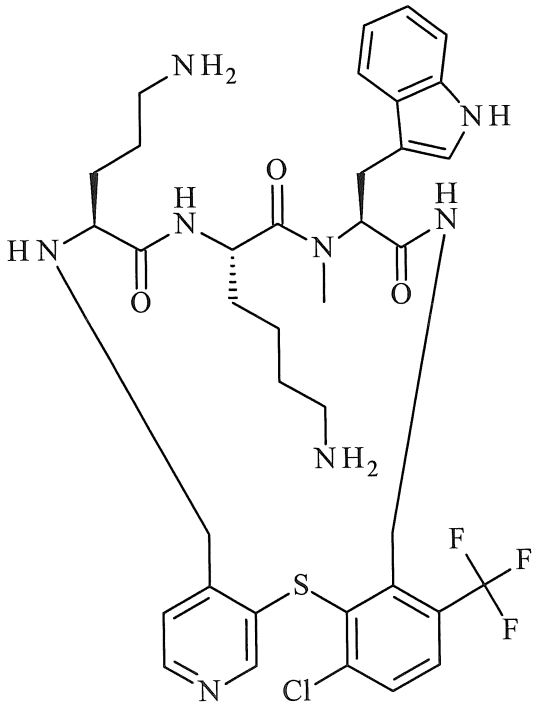
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 30

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 752,7; theo thực tế 753,3

Ví dụ 122

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion

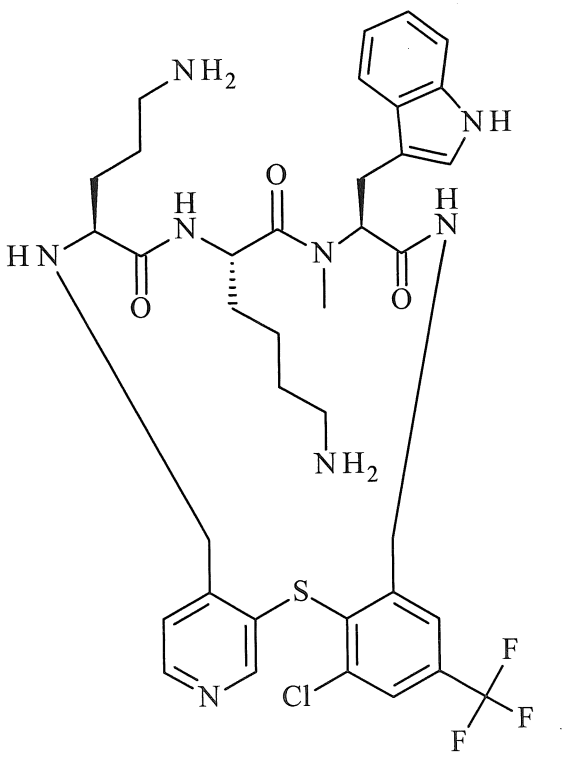


Ví dụ 122 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 77. Đóng vòng lớn: 2,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 4 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu vàng nhạt (6 mg). MS ESI (m/z): 773,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 123

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion

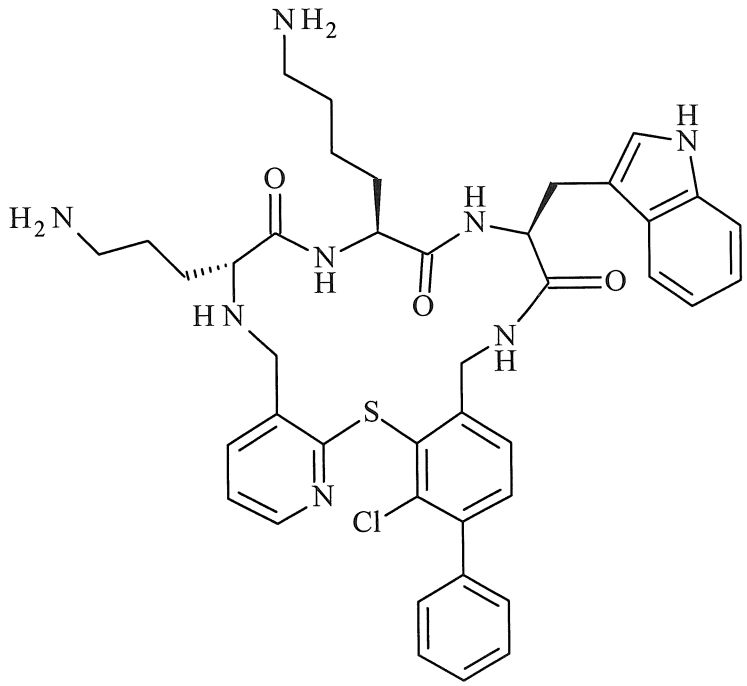


Ví dụ 123 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 78. Đóng vòng lớn: 2,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu đỏ (12 mg). MS ESI (m/z): 773,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 124

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 124 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

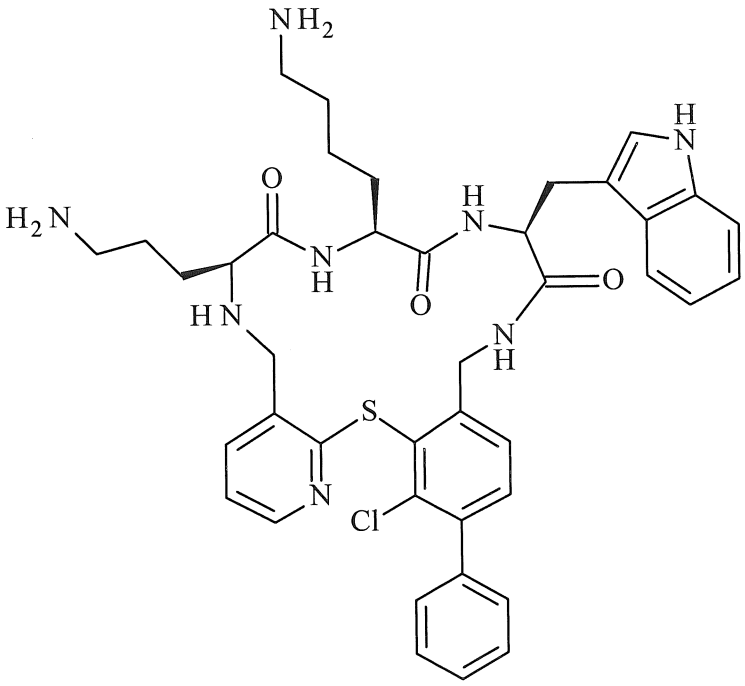
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-D-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 79

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 767,32; theo thực tế 767,33.

Ví dụ 125

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 125 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

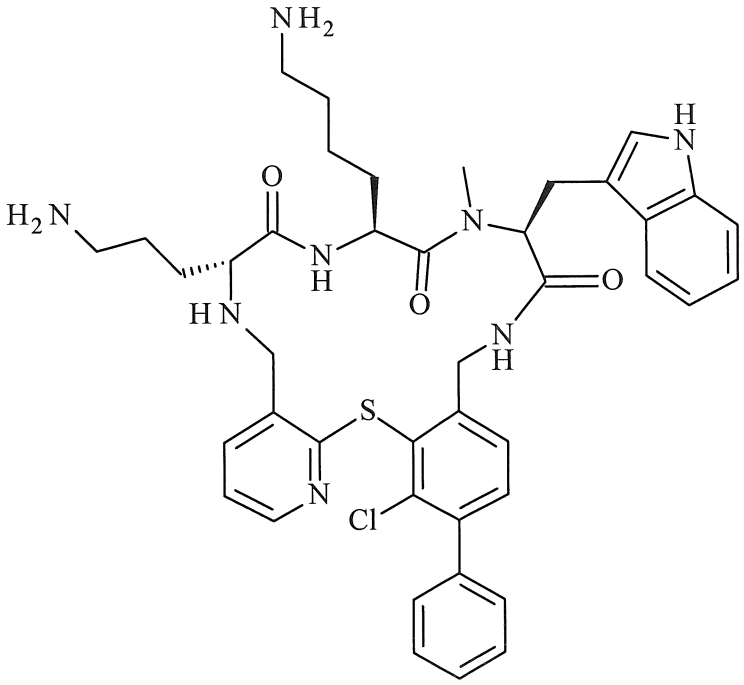
1. Fmoc-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 79

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 767,32; theo thực tế 767,32.

Ví dụ 126

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 126 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

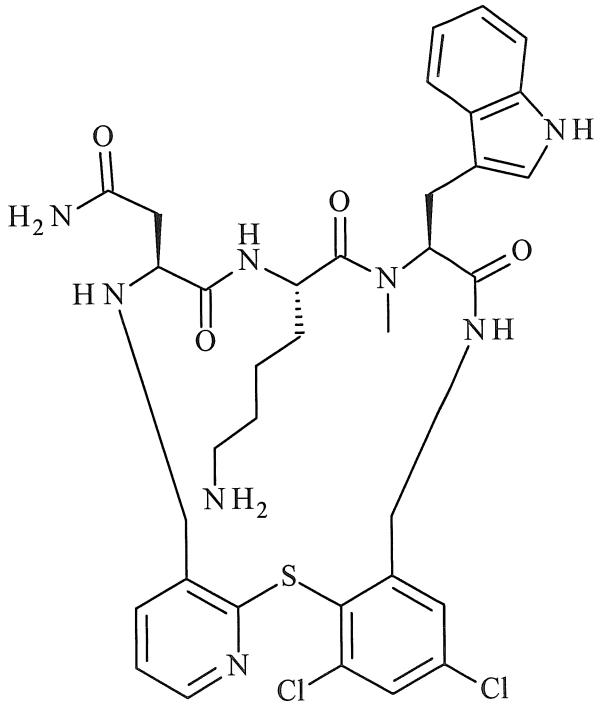
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-D-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 79

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 781,33; theo thực tế 781,34.

Ví dụ 127

2-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-axetamit



Ví dụ 127 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

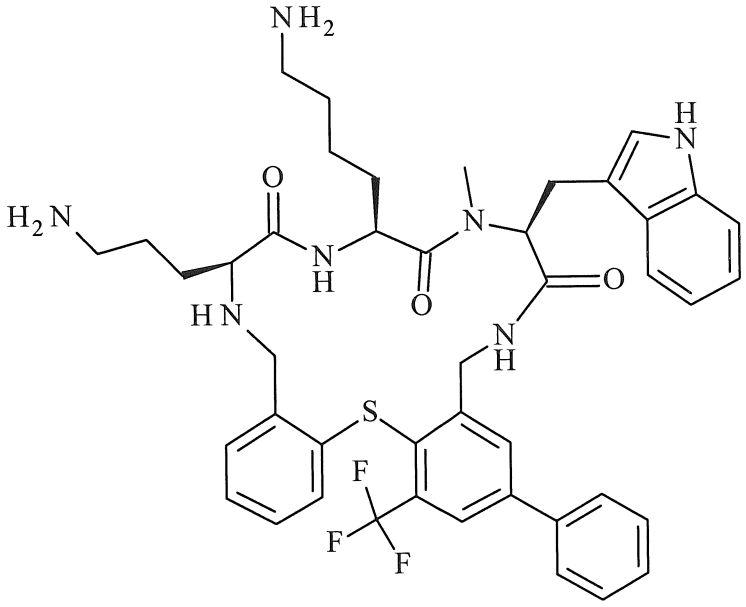
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Asn(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 738,7; theo thực tế 739,2.

Ví dụ 128

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 128 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

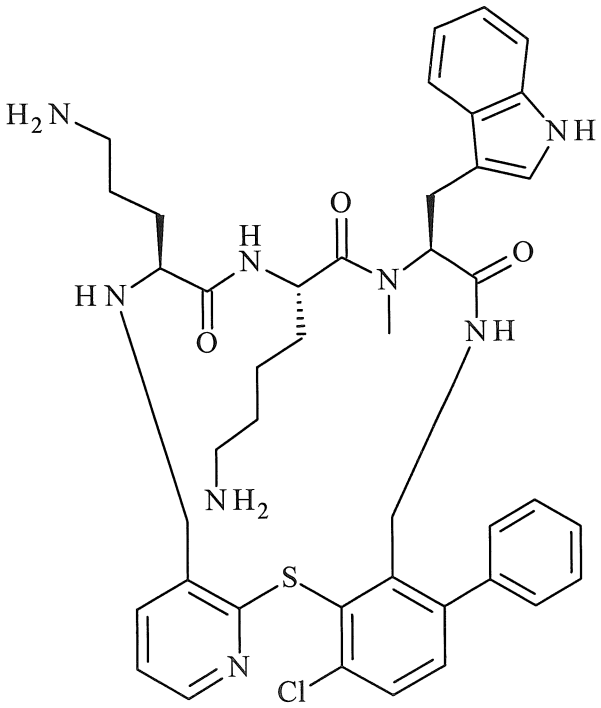
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 80

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 814,36; theo thực tế 814,37.

Ví dụ 129

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 129 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

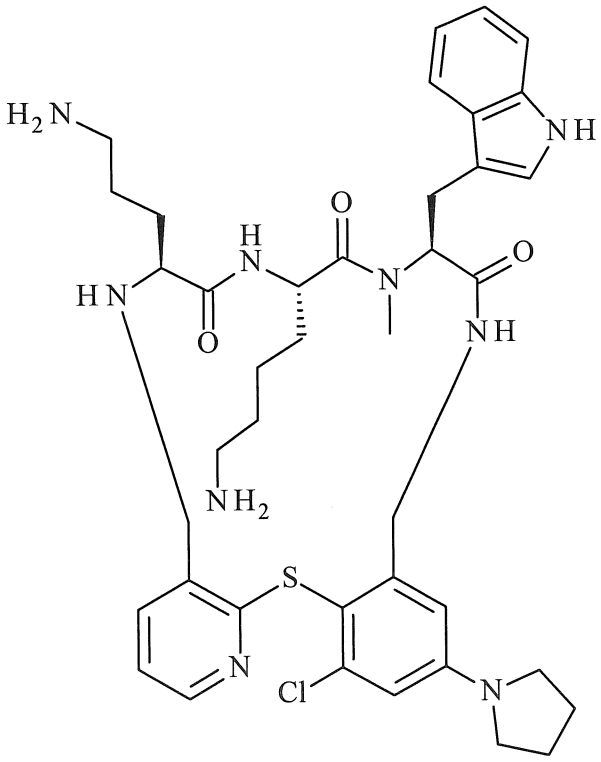
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 81

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 780,4; theo thực tế 781,3.

Ví dụ 130

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrolidin-1-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 130 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

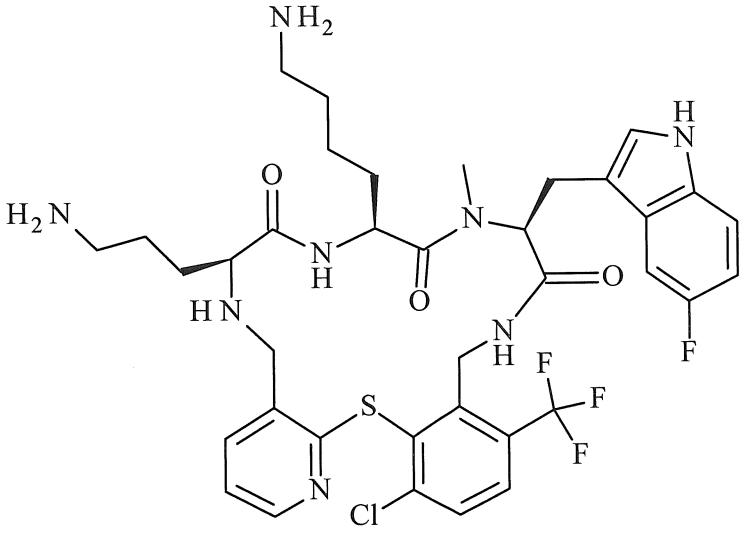
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 134

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 773,4; theo thực tế 774,4.

Ví dụ 131

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(5-flo-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 131 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

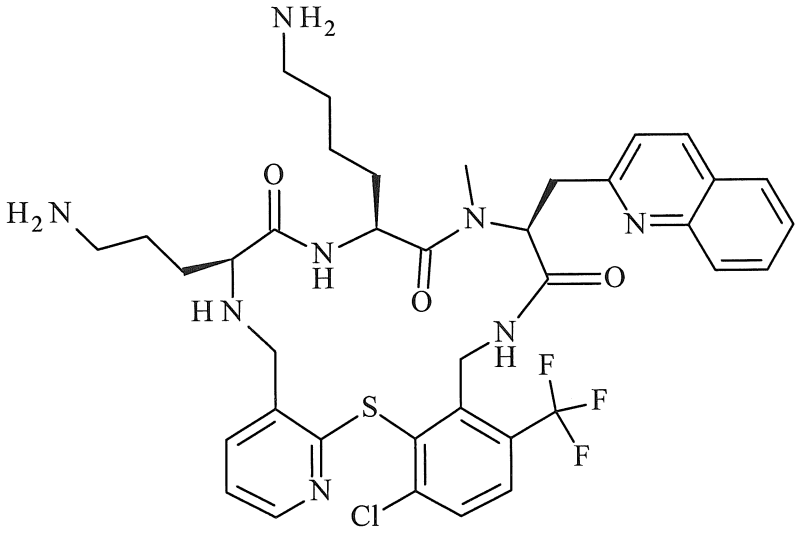
1. Fmoc-L-NMe-5-F-Trp-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 791,28; theo thực tế 791,44.

Ví dụ 132

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-quinolin-2-ylmetyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ132 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

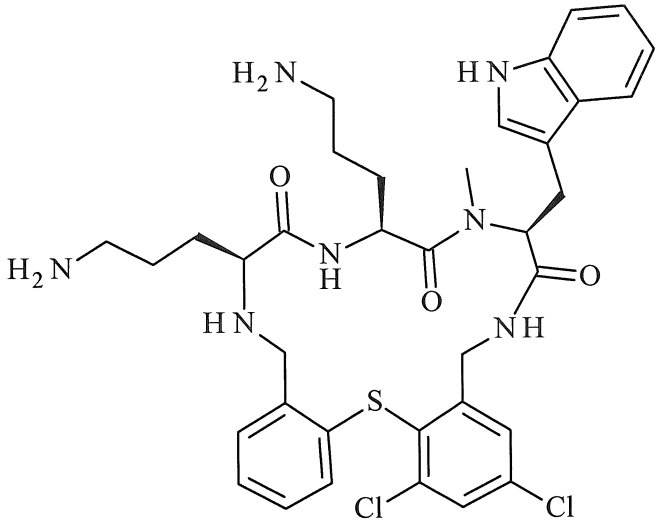
1. Fmoc-L-NMe-β-(2-quinolyl)-Ala-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 785,29; theo thực tế 785,43.

Ví dụ 133

(12S,15S,18S)-15,18-Bis-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



Ví dụ 133 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

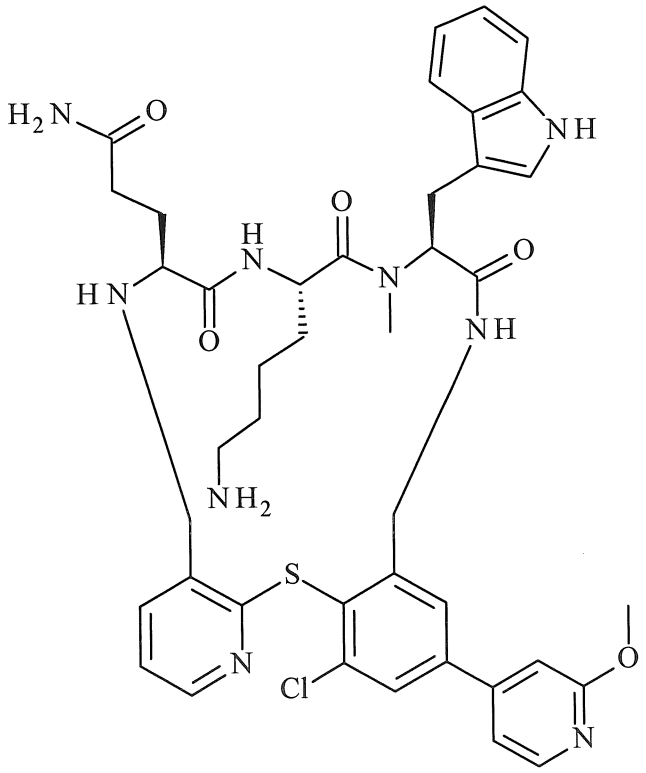
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Orn(BOC) -OH.
3. Fmoc-L-Orn(BOC) -OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 724,25; theo thực tế 724,20.

Ví dụ 134

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23 exaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 134 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

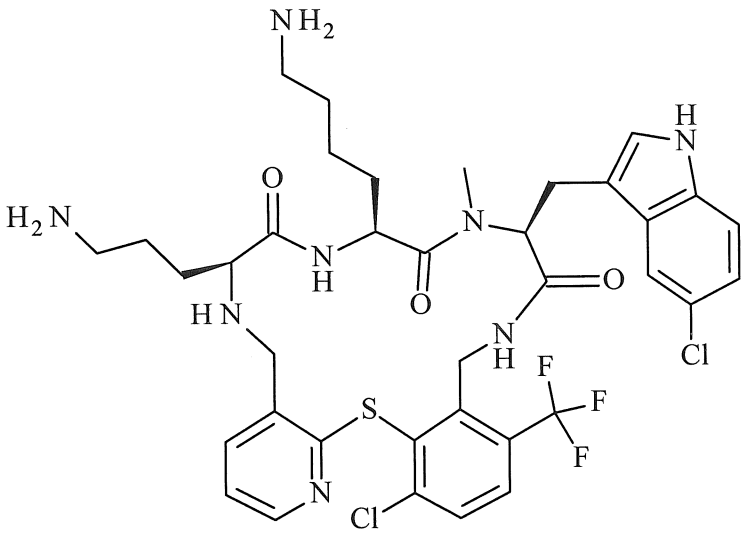
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 67

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 825,4; theo thực tế 826,3.

Ví dụ 135

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(5-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 135 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

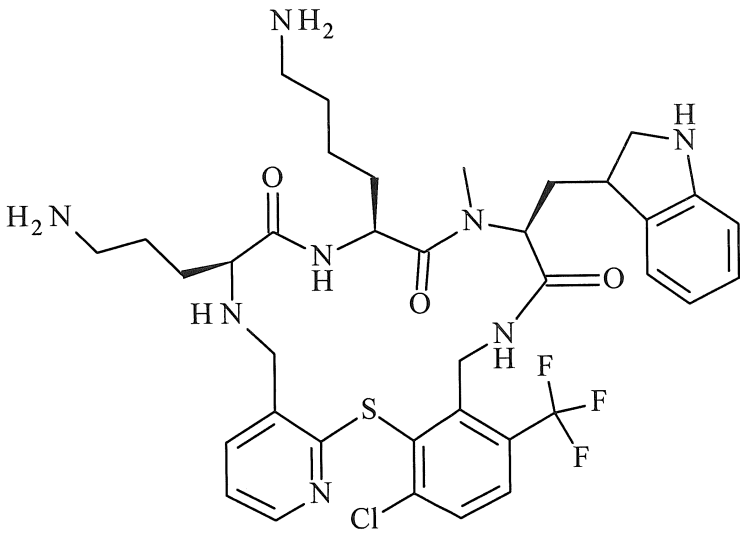
1. Fmoc-L-NMe-5-Cl-Trp-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 807,25; theo thực tế 807,39

Ví dụ 136

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 136 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

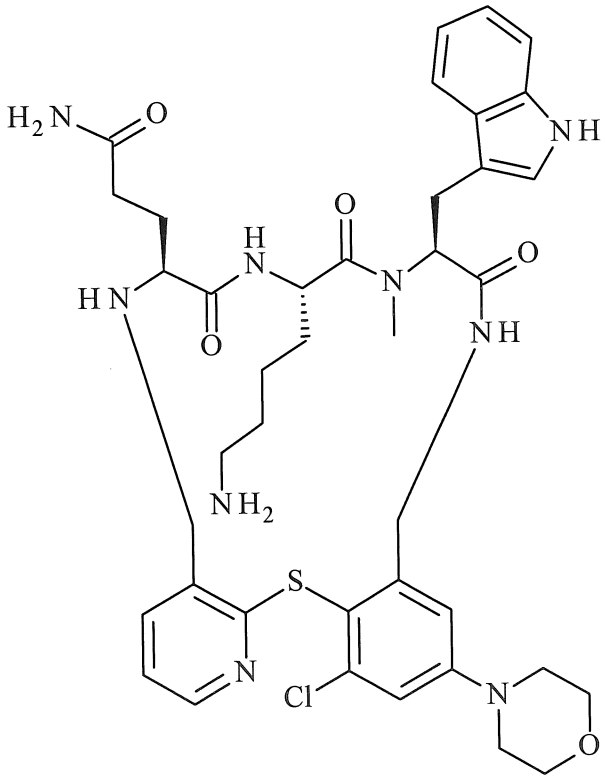
1. Fmoc-L-NMe-DHT(BOC)-OH (trong đó DHT is dihydrotryptophan),
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 31

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 775,30; theo thực tế 775,42.

Ví dụ 137

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-morpholin-4-yl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 137 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

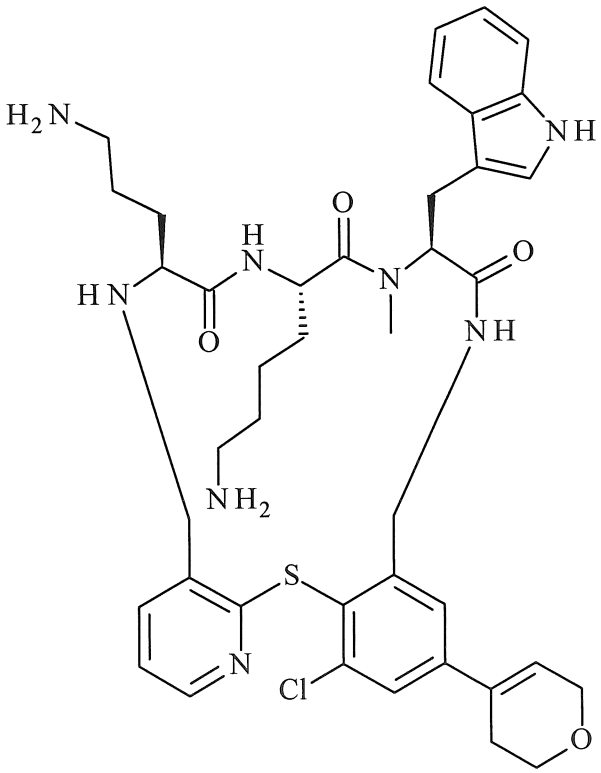
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 62

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 803,4; theo thực tế 804,3.

Ví dụ 138

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 138 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

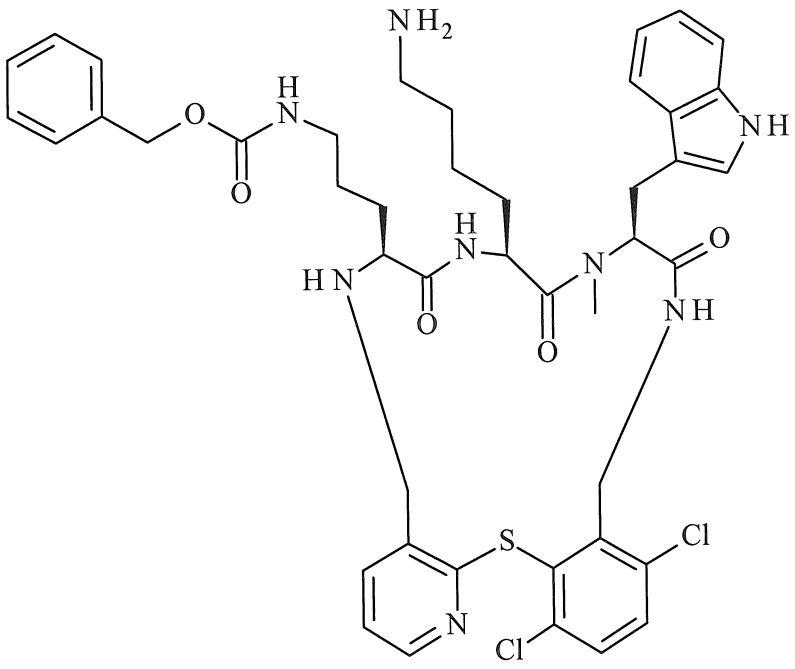
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 83

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 786,4; theo thực tế 787,4.

Ví dụ 139

Este benzyl của axit {3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propyarbamic



Ví dụ 139 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

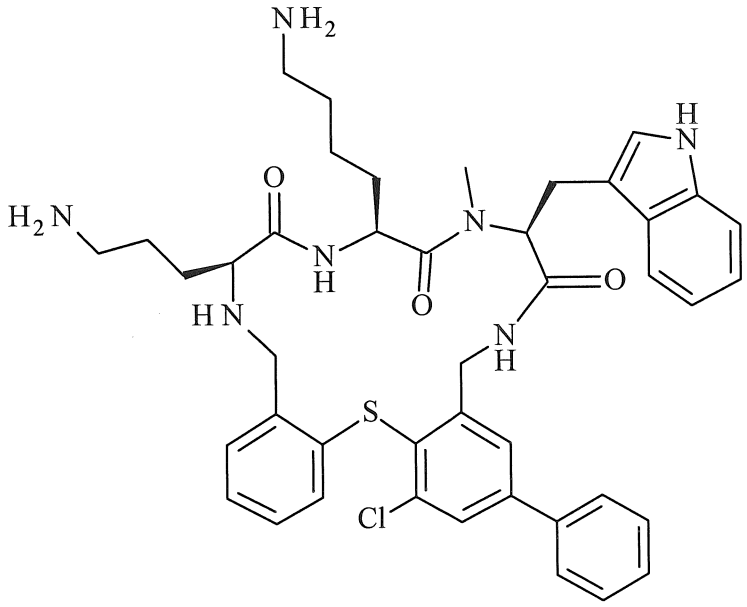
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(CBZ)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 30

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 872,9; theo thực tế 873,3.

Ví dụ 140

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



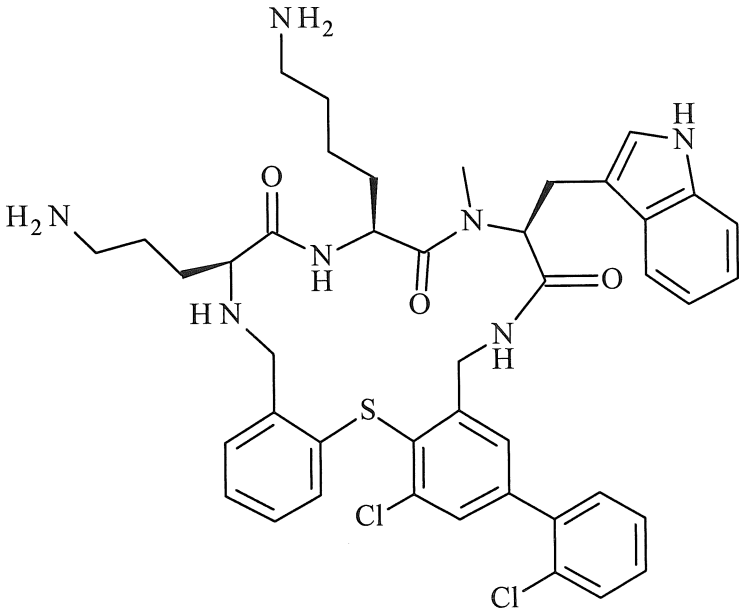
Ví dụ 140 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 135
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit phenylboronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 780,34; theo thực tế 780,5.

Ví dụ 141

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-6-(2-clo-phenyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



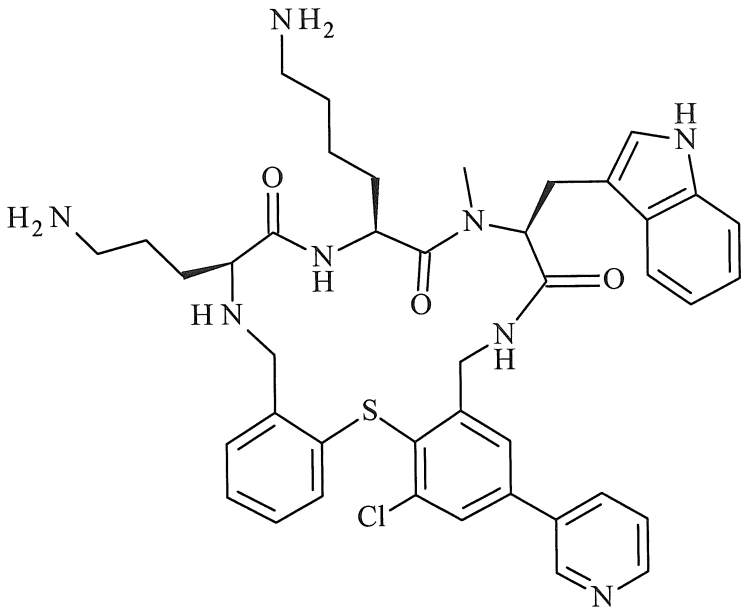
Ví dụ 141 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 135
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit (2-clophenyl)boronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 814,30; theo thực tế 814,5.

Ví dụ 142

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-pyridin-3-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



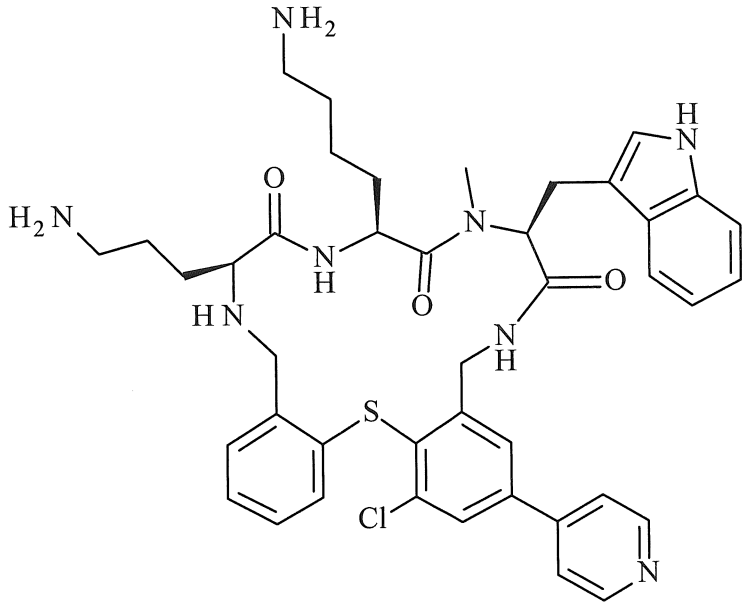
Ví dụ 142 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 135
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit pyridin-3-yl boronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 781,33; theo thực tế 781,6.

Ví dụ 143

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-pyridin-4-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



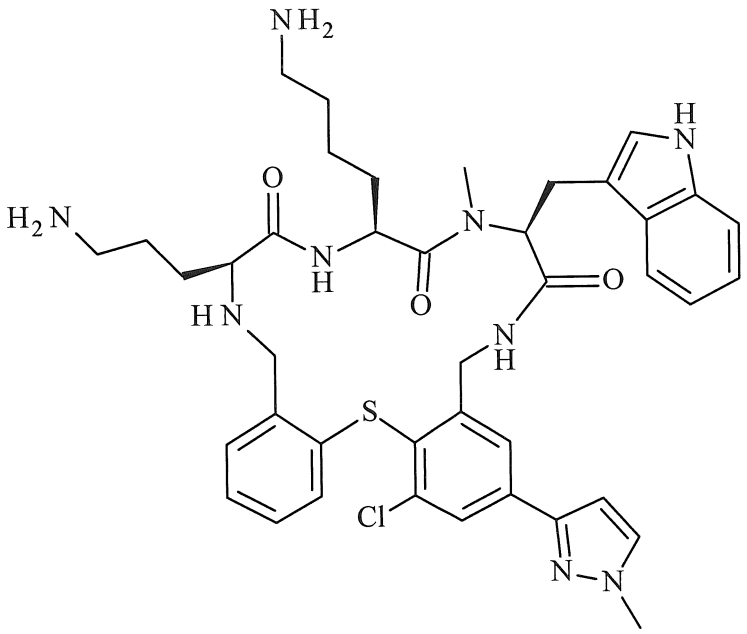
Ví dụ 143 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 135
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit pyridin-4-yl boronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 781,33; theo thực tế 781,5.

Ví dụ 144

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



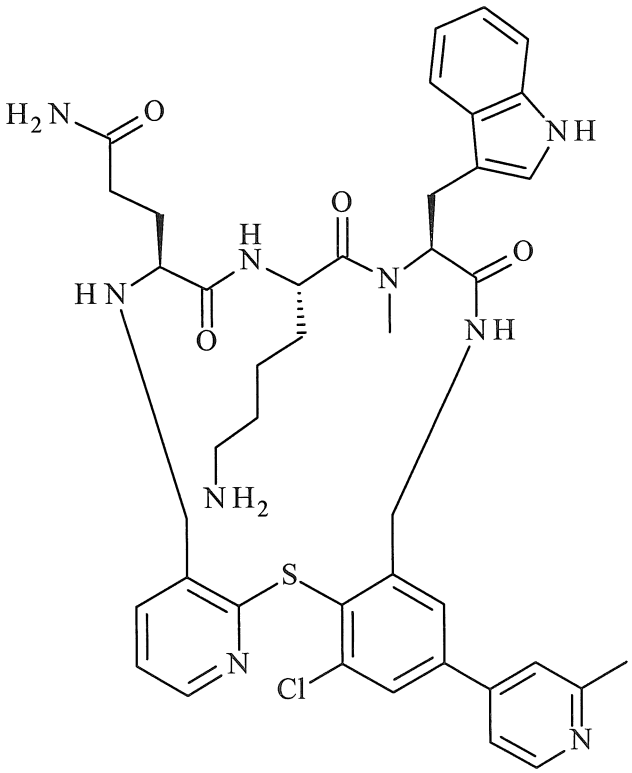
Ví dụ 144 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 135
- Dẫn xuất của axit boronic: 1-Metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 783,34; theo thực tế 784,4.

Ví dụ 145

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 145 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

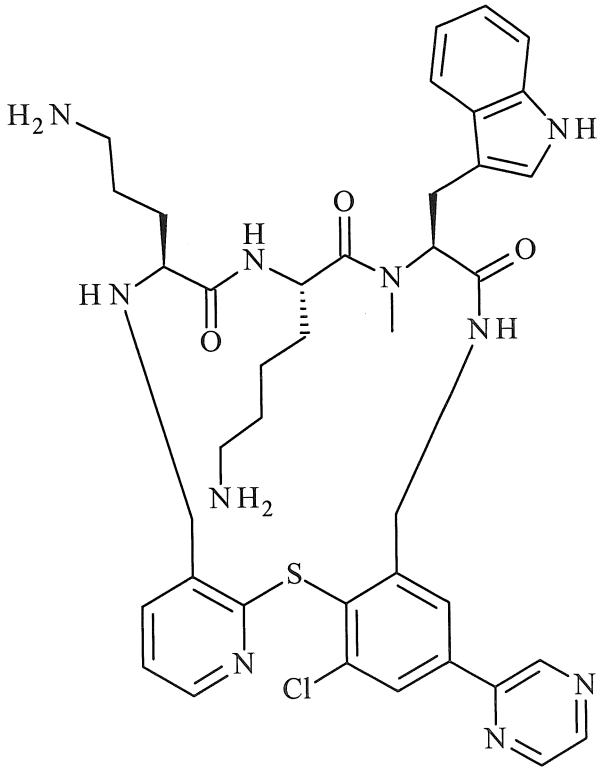
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 69

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 809,4; theo thực tế 810,3.

Ví dụ 146

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrazin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 146 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

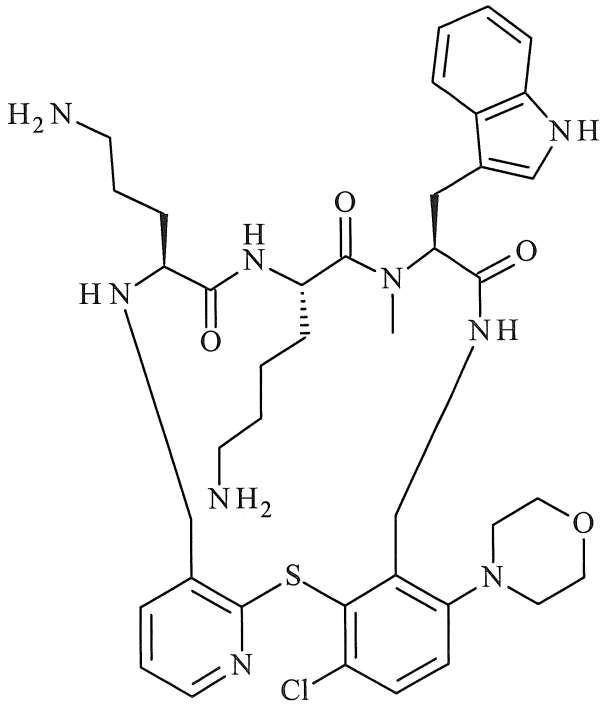
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 84

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 782,4; theo thực tế 783,3.

Ví dụ 147

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-morpholin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 147 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

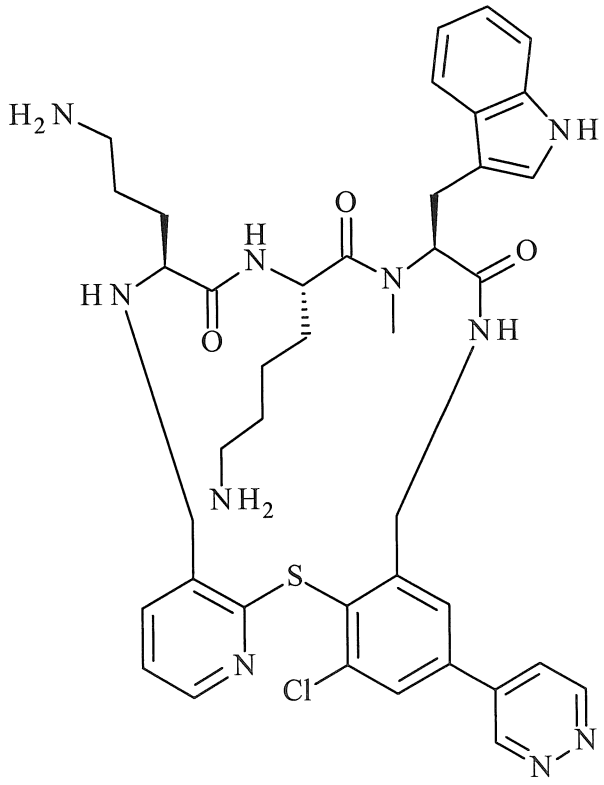
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 85

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 789,4; theo thực tế 790,4.

Ví dụ 148

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridazin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 148 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

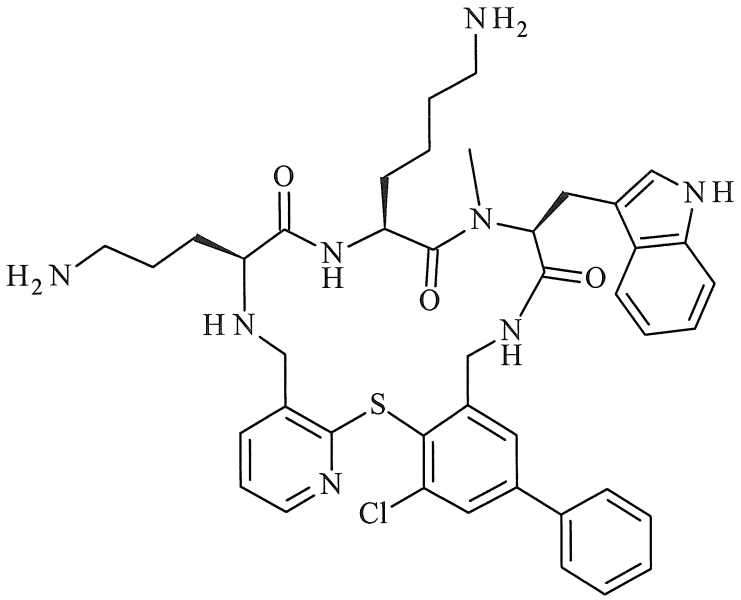
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 86

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 782,4; theo thực tế 783,3.

Ví dụ 149

11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 149 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

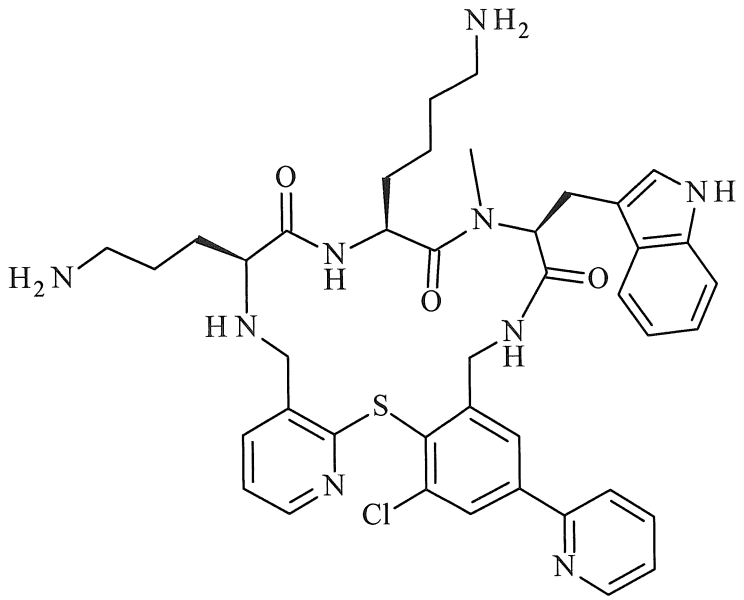
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 87

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 780,4; theo thực tế 781,5.

Ví dụ 150

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15-18-trion



Ví dụ 150 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

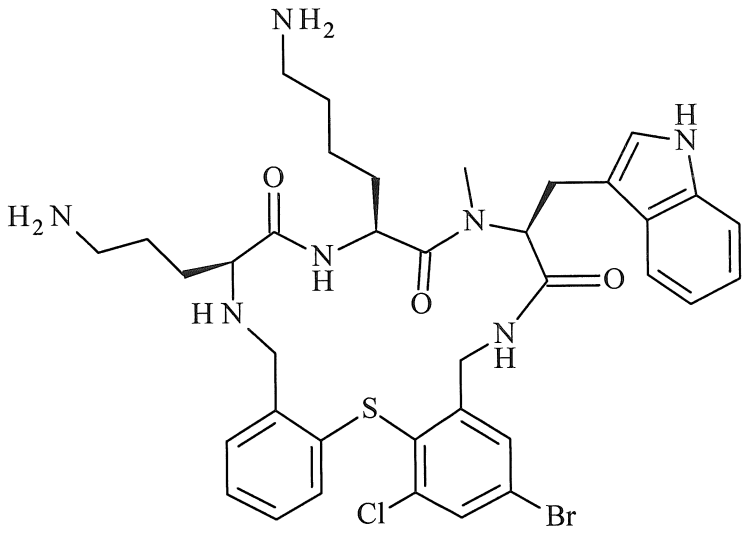
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 88

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 781,4; theo thực tế 782,6.

Ví dụ 151

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion

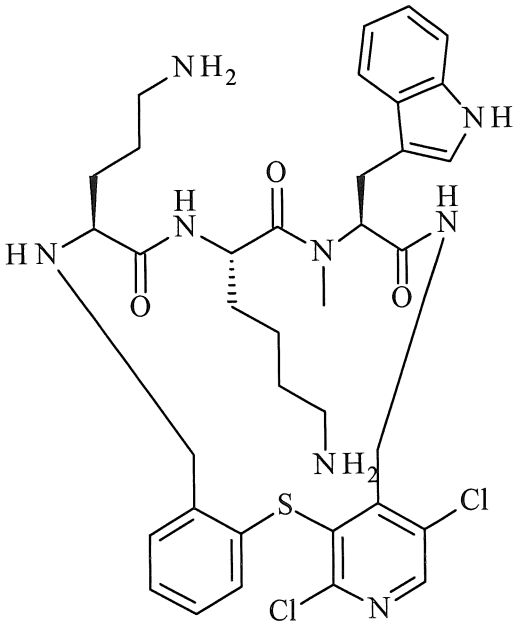


Ví dụ 151 được điều chế bằng cách loại bảo vệ nhóm Boc của chất trung gian 135.

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 782,22; theo thực tế 782,3.

Ví dụ 152

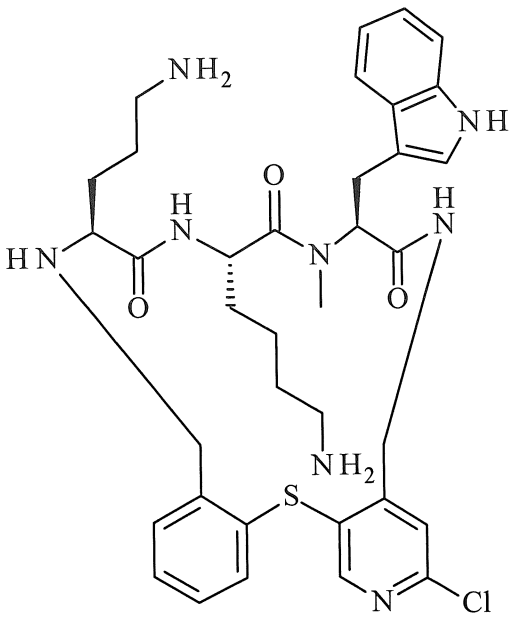
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-1,4-diclo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 90. Đóng vòng lớn: 1,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT qua đêm. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1 ở 40°C. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu xanh da trời (13 mg). MS ESI (m/z): 739,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 153

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-3-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion

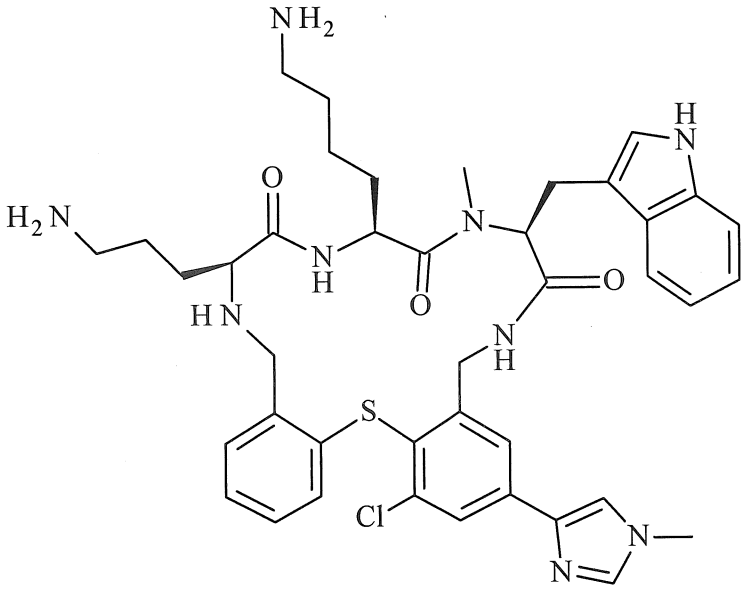


Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 91 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,012 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 2,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT qua đêm. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1 ở 30°C.

Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng nhạt (6 mg). MS ESI (m/z): 705,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 154

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



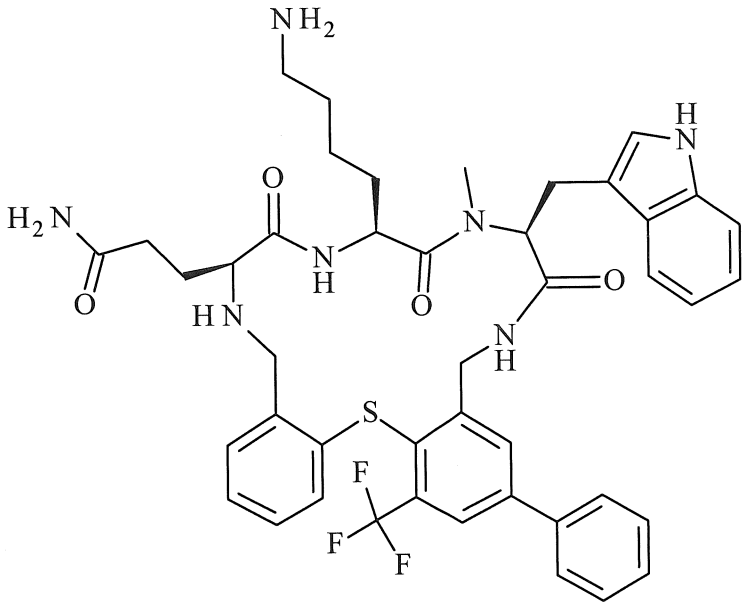
Ví dụ 154 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 135
- Dẫn xuất của axit boronic: 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 784,34; theo thực tế 784,4.

Ví dụ 155

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 155 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

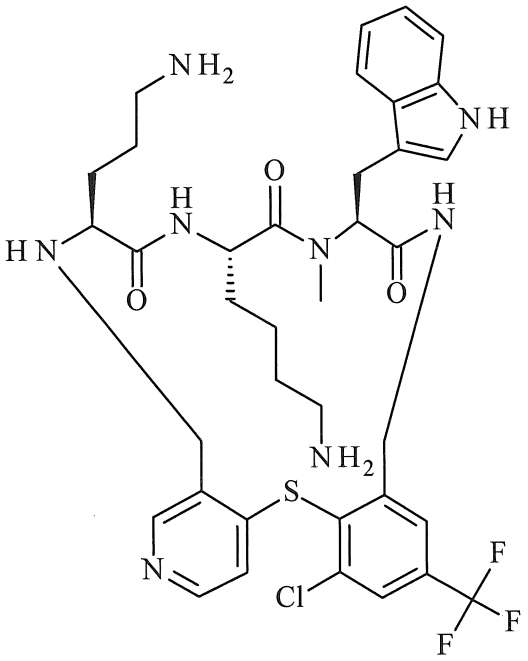
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(TRT)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 80

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 828,34; theo thực tế 828,6.

Ví dụ 156

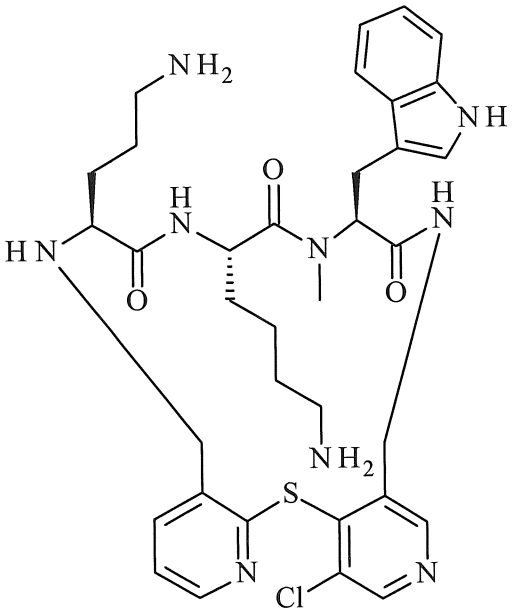
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-12-metyl-18-(triflometyl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 92 bằng cách sử dụng NMP/MEOH/AcOH 1:1:0,01 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 2,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1 ở 30°C. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (3 mg). MS ESI (m/z): 773,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 157

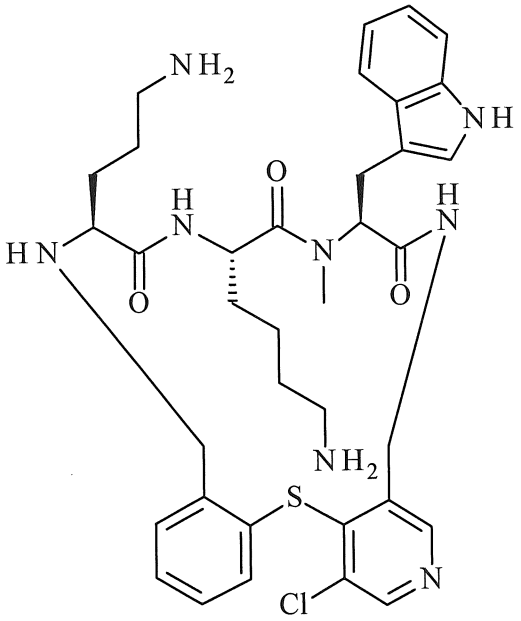
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 93 bằng cách sử dụng DMF/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, sau đó, cô trong chân không, thêm nước và khuấy qua đêm. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu da cam (31 mg). MS ESI (m/z): 706,4 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 158

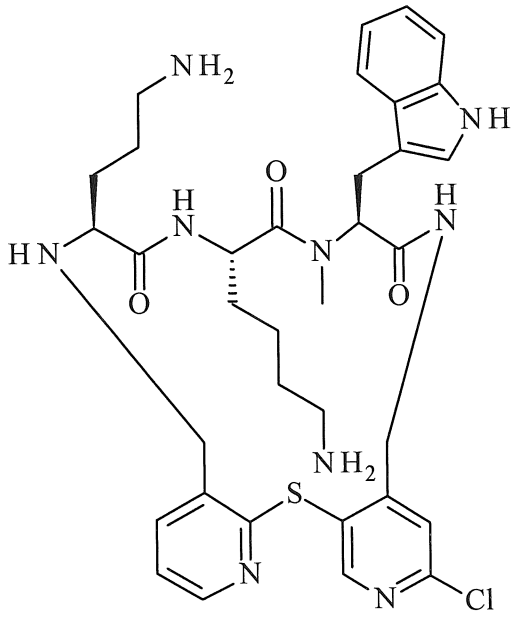
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-1-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1 đương lượng Chất trung gian 94 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,01 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 2,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1 ở 30°C. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (9 mg). MS ESI (m/z): 705,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 159

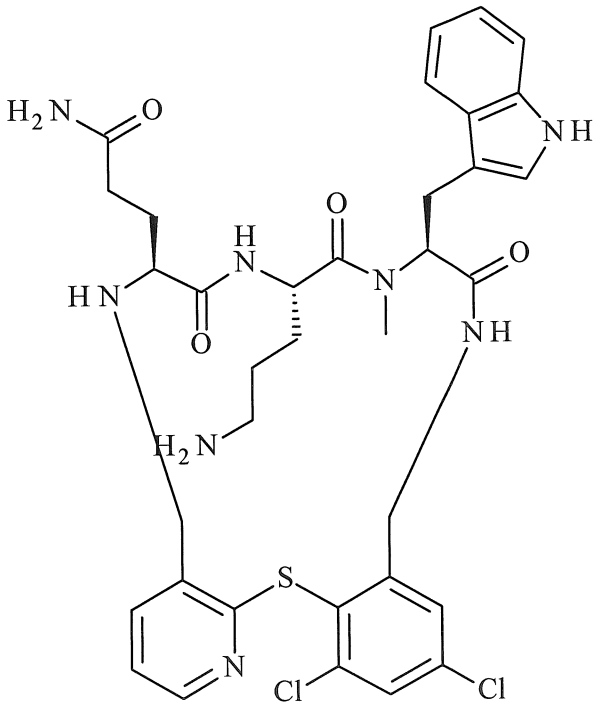
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-clo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 95 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,01 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 2,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1 ở 30°C. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (4 mg). MS ESI (m/z): 706,5 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 160

3-[(11S,14S,17S)-14-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 160 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

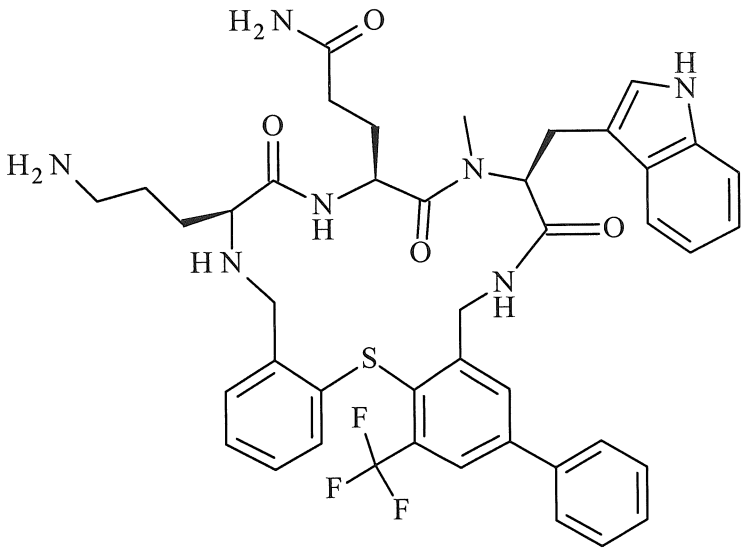
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 738,7; theo thực tế 739,7.

Ví dụ 161

3-[(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-14-yl]-propionamit



Ví dụ 161 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

Các axit amin:

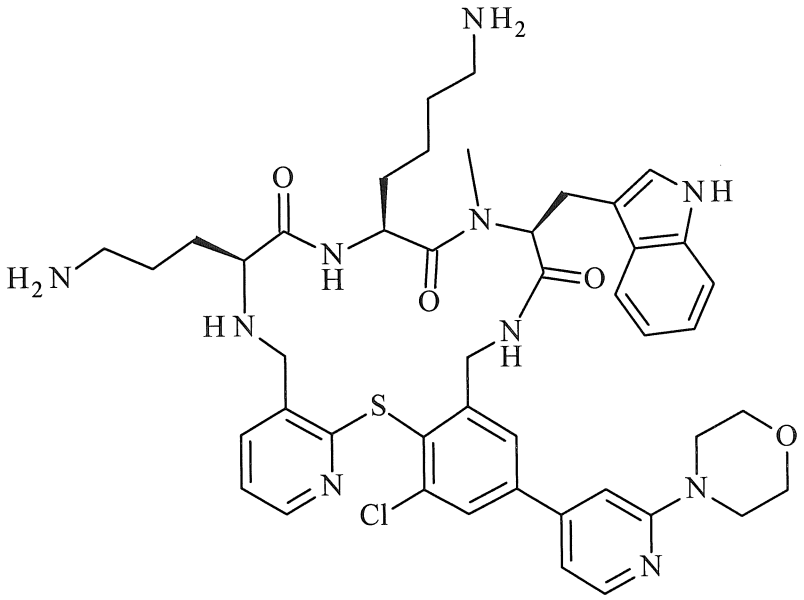
1. Fmoc-L-NMe-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Gln(TRT)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 80

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 814,33; theo thực tế 814,4.

Ví dụ 162

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 162 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

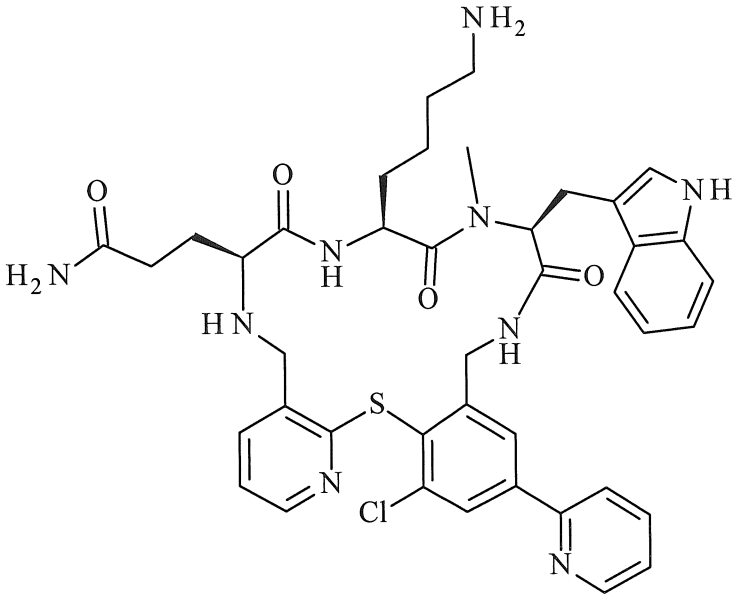
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 96

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 867,6; theo thực tế 868,5.

Ví dụ 163 (RO7188308-001-001)

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-pyridin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl] -propionamit



Ví dụ 163 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

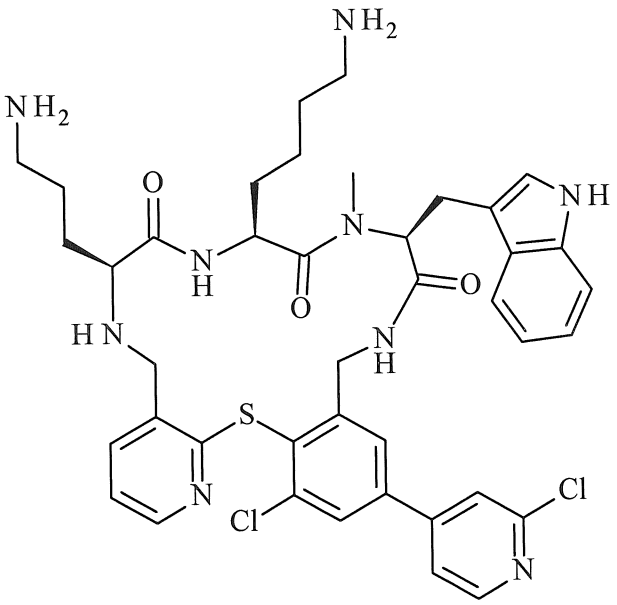
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 88

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 795,4; theo thực tế 796,6.

Ví dụ 164

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-clo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 164 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

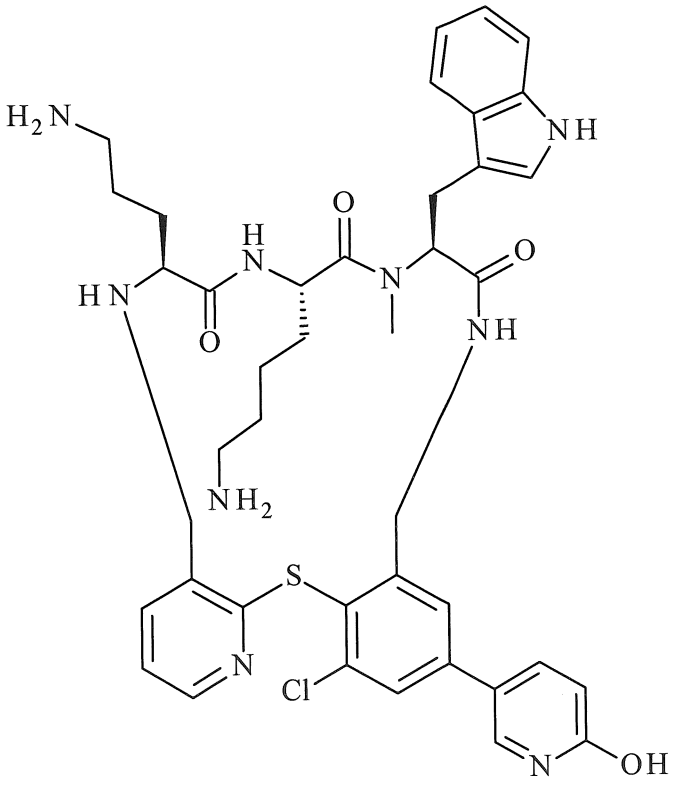
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 97

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 815,8; theo thực tế 816,6.

Ví dụ 165

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 165 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

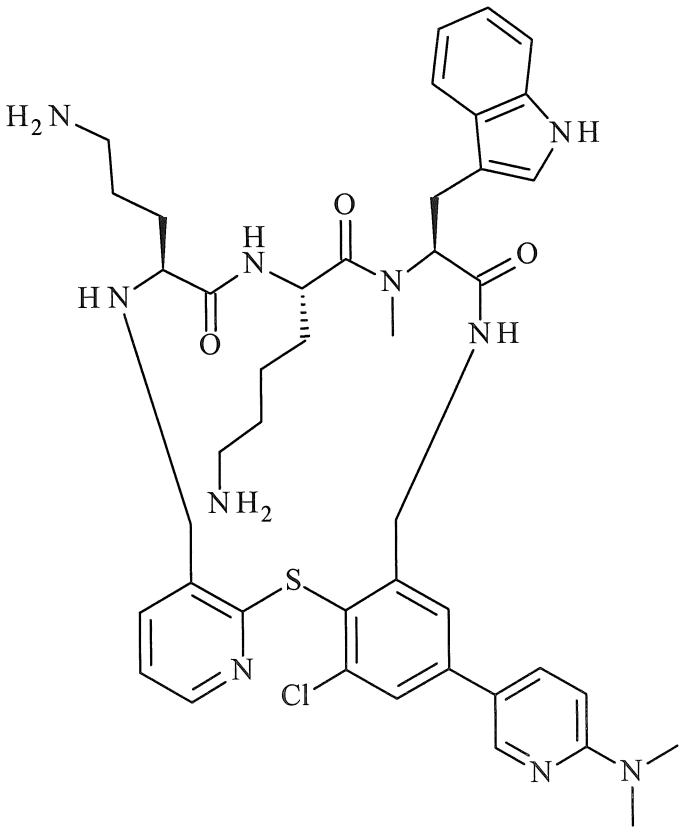
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 98

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 797,4; theo thực tế 798,3.

Ví dụ 166

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(6-dimetylamino-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 166 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

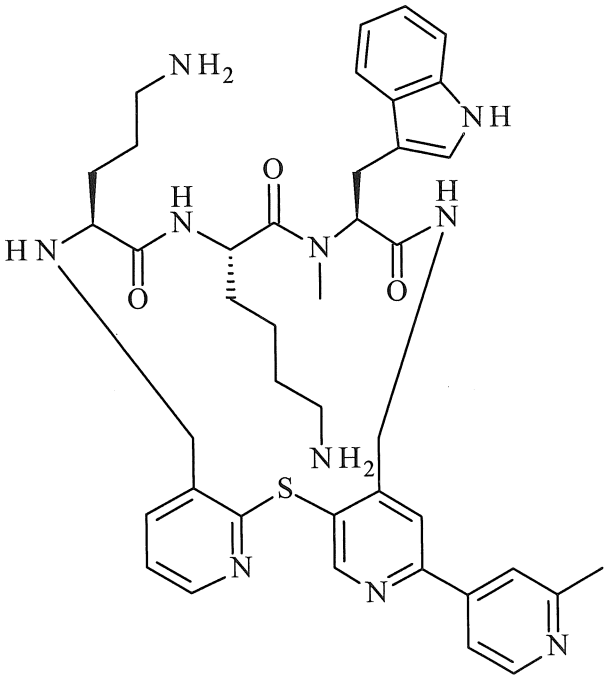
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 99

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 824,5; theo thực tế 825,5.

Ví dụ 167

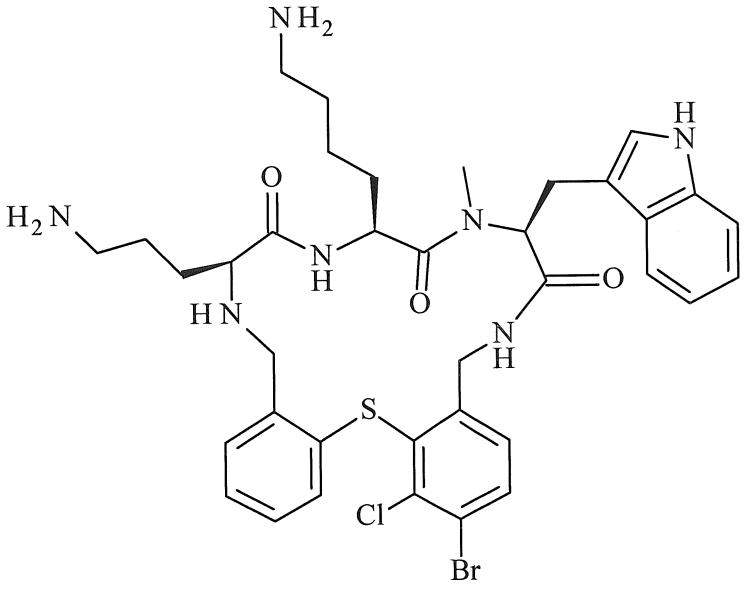
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 95 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,01 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 2,4 đương lượng HATU, 10 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng axit (2-metylpyridin-4-yl)boronic. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, cô trong chân không, sau đó, khuấy trong axetonitril nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu (12 mg). MS ESI (m/z): 763,5 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 168

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-5-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion

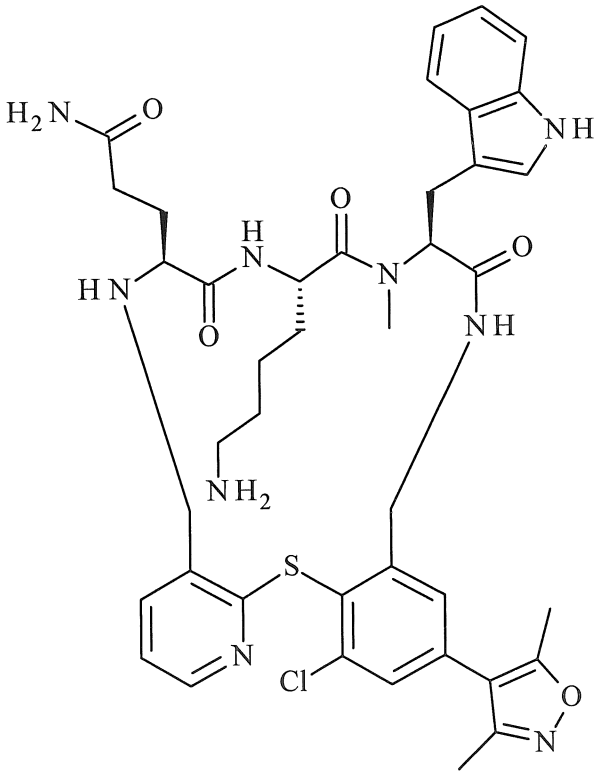


Ví dụ 168 được điều chế bằng cách loại bảo vệ nhóm Boc của chất trung gian 136.

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 782,22; theo thực tế 782,5.

Ví dụ 169

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 169 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

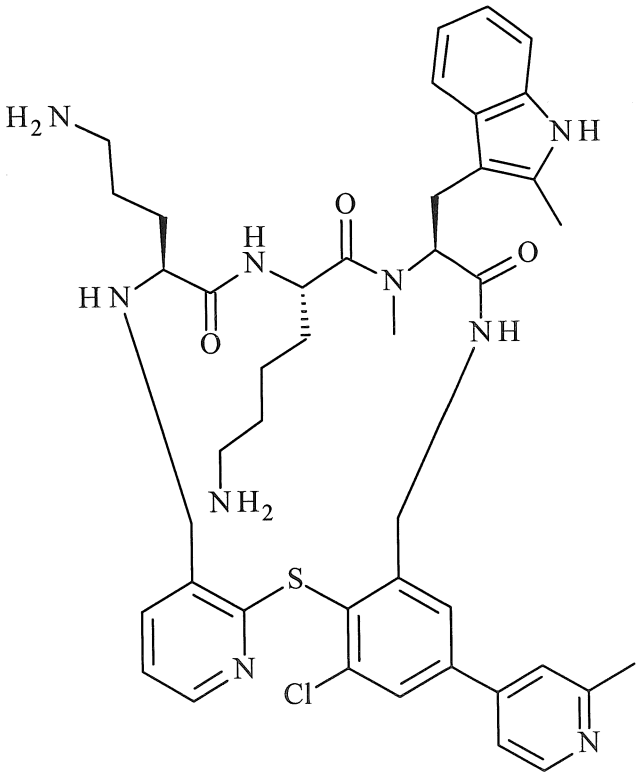
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 101

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 813,4; theo thực tế 814,3.

Ví dụ 170

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 170 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

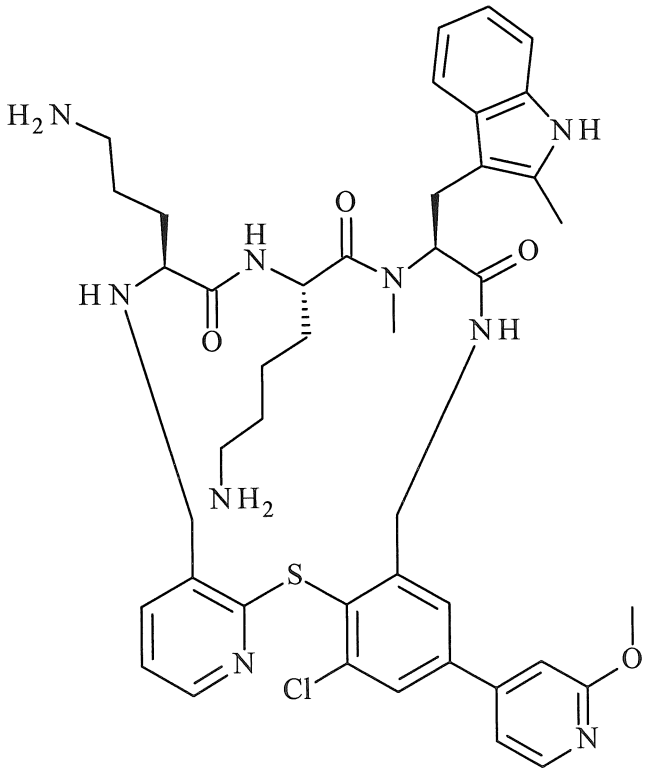
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 69

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 809,5; theo thực tế 810,4.

Ví dụ 171

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 171 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

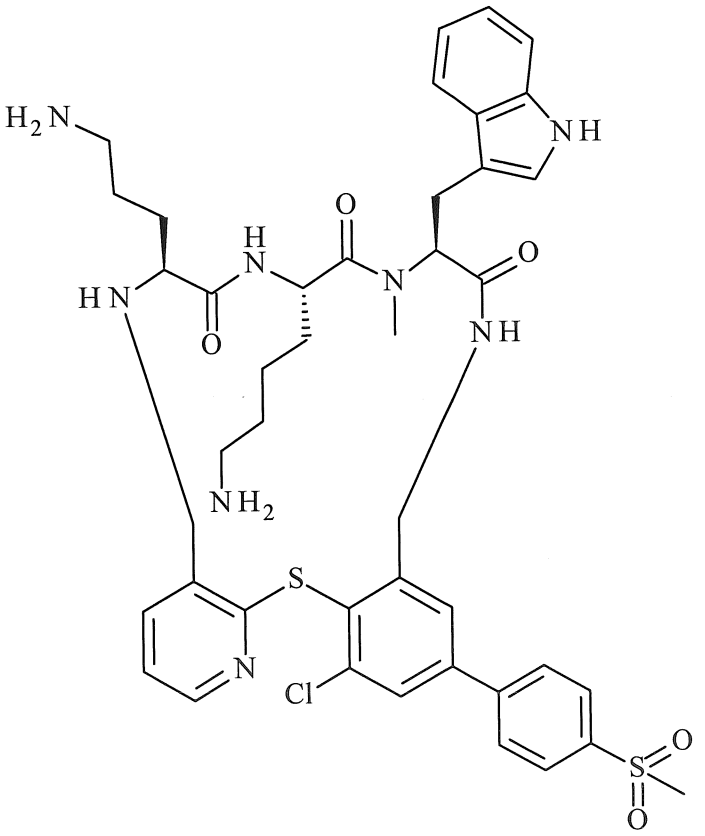
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 67

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 825,4; theo thực tế 826,4.

Ví dụ 172

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 172 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

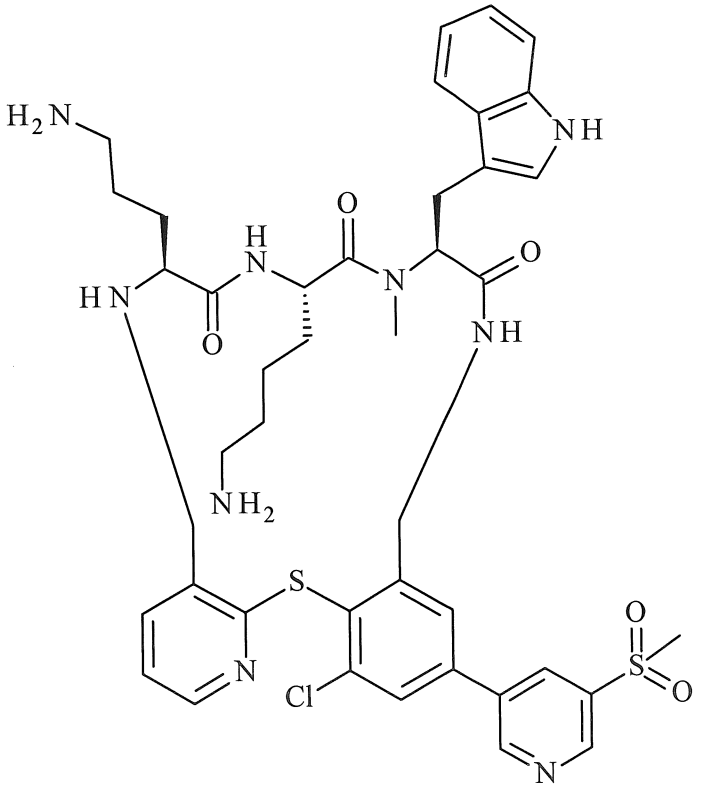
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 102

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 858,5; theo thực tế 859,3.

Ví dụ 173

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 173 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

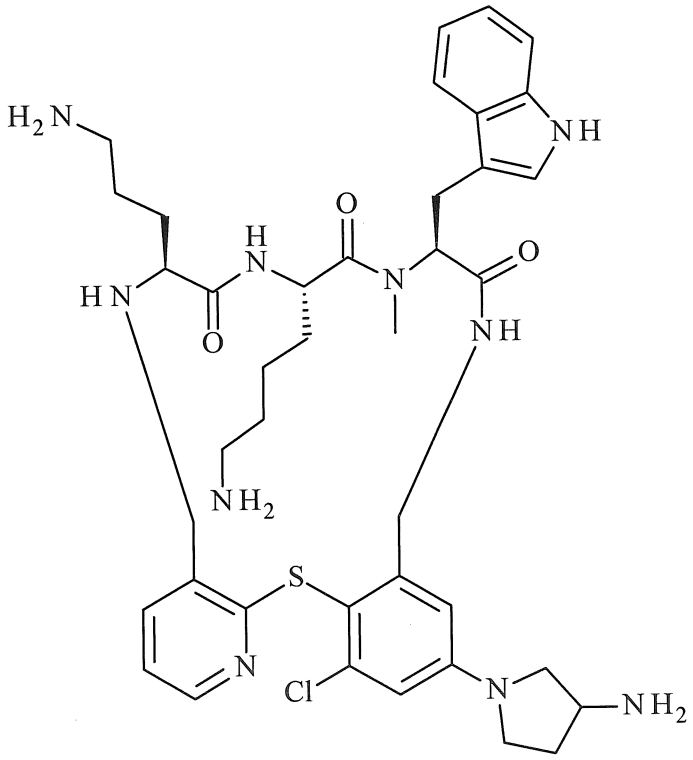
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 103

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 859,5; theo thực tế 860,3.

Ví dụ 174

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(3-amino-pyrolidin-1-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 174 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

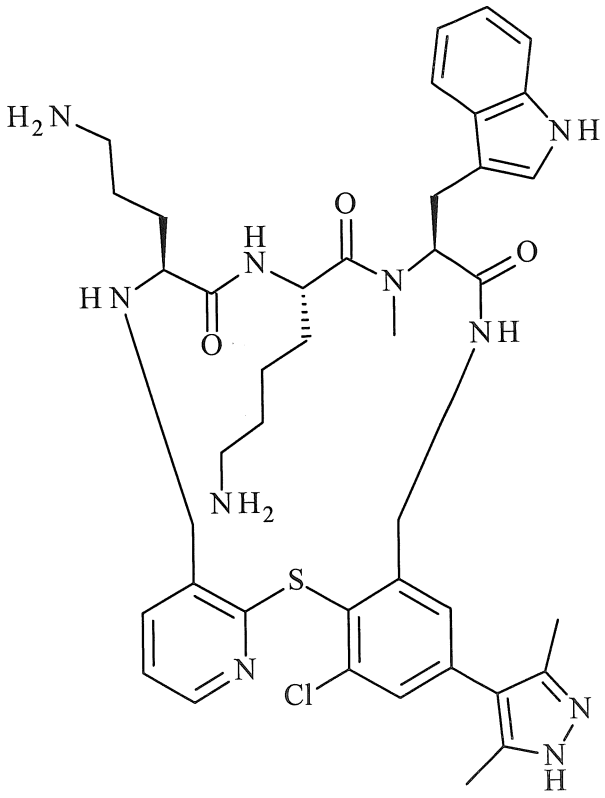
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 82

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 788,4; theo thực tế 789,4.

Ví dụ 175

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 175 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

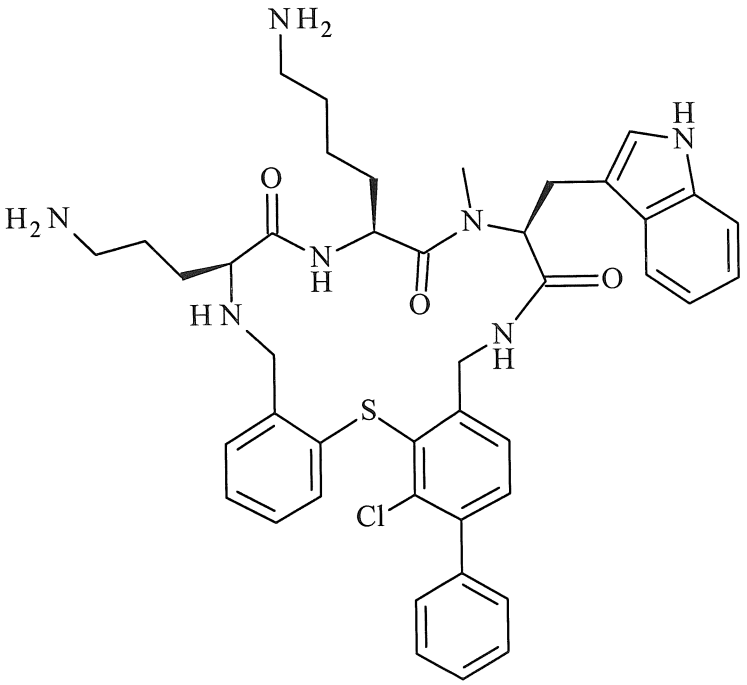
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 104

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 798,4; theo thực tế 799,4.

Ví dụ 176

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-5-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



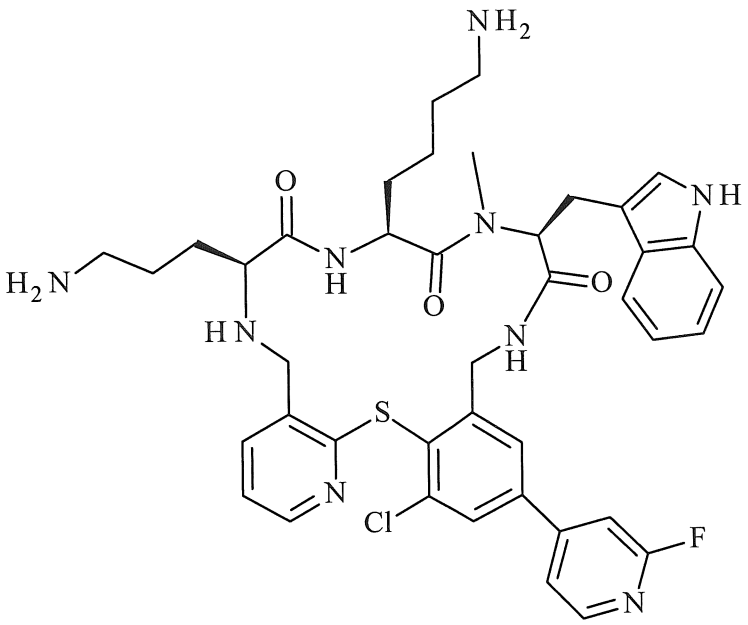
Ví dụ 176 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 136
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit phenylboronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 780,34; theo thực tế 780,5.

Ví dụ 177

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 177 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

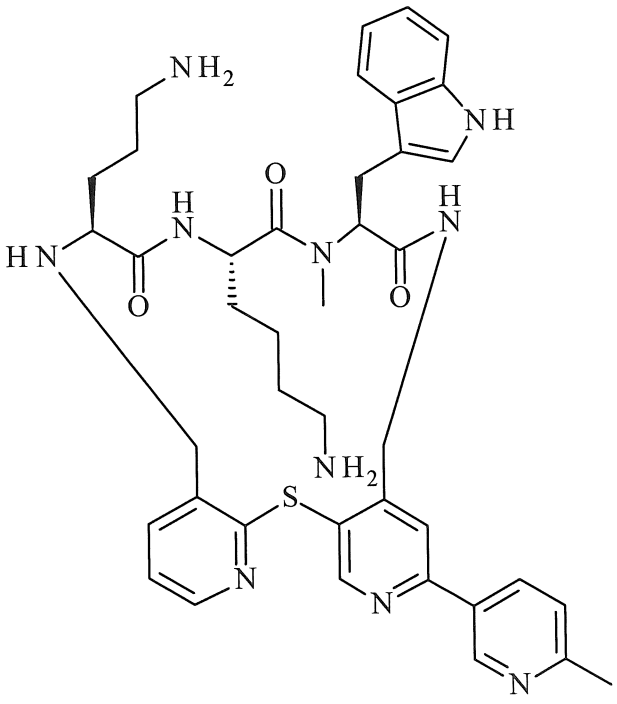
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC) -OH.

Phạm vi: Chất trung gian 105

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 799,4; theo thực tế 800,6.

Ví dụ 178

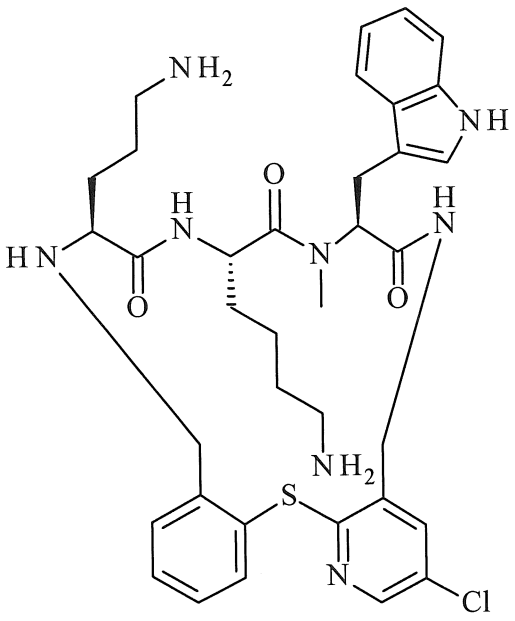
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(6-metylpyridin-3-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p] [1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 95 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,012 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng axit (6-metylpyridin-3-yl)boronic. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, cô trong chân không, sau đó, khuấy trong axetonitril /nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu da cam (9 mg). MS ESI (m/z): 763,6 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 179

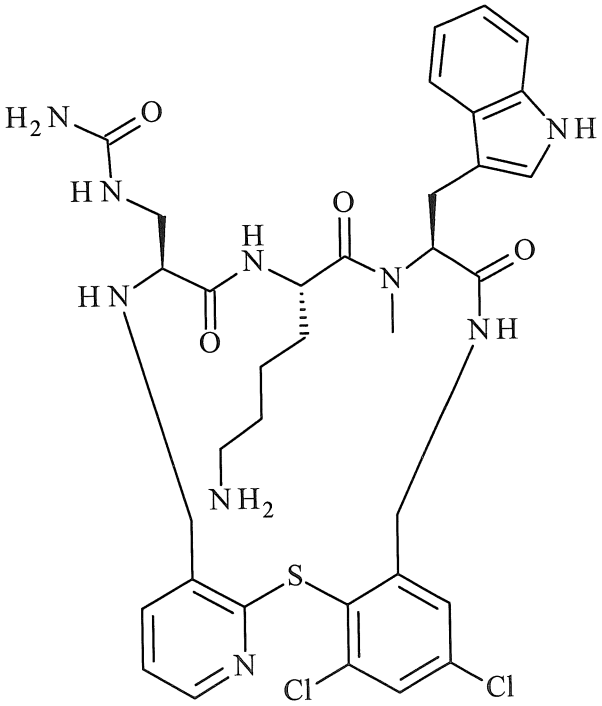
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-3-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 106 trong NMP /MeOH/AcOH 1:1:0,012 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, sau đó, cô trong chân không và khuấy với axetonitril/nước 1:1. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu vàng nhạt (46 mg). MS ESI (m/z): 705,5 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 180

[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ylmetyl]-ure



Ví dụ 180 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

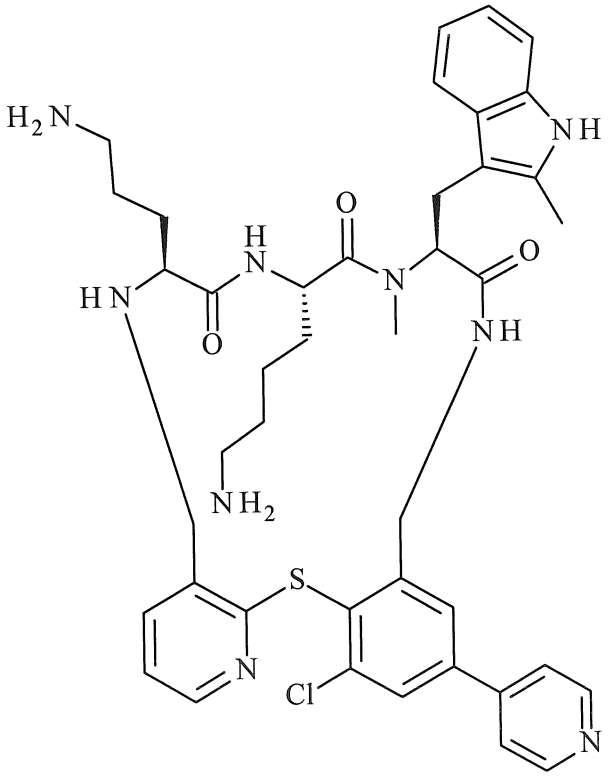
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-ureido-propionic.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 753,7; theo thực tế 754,2.

Ví dụ 181

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 181 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

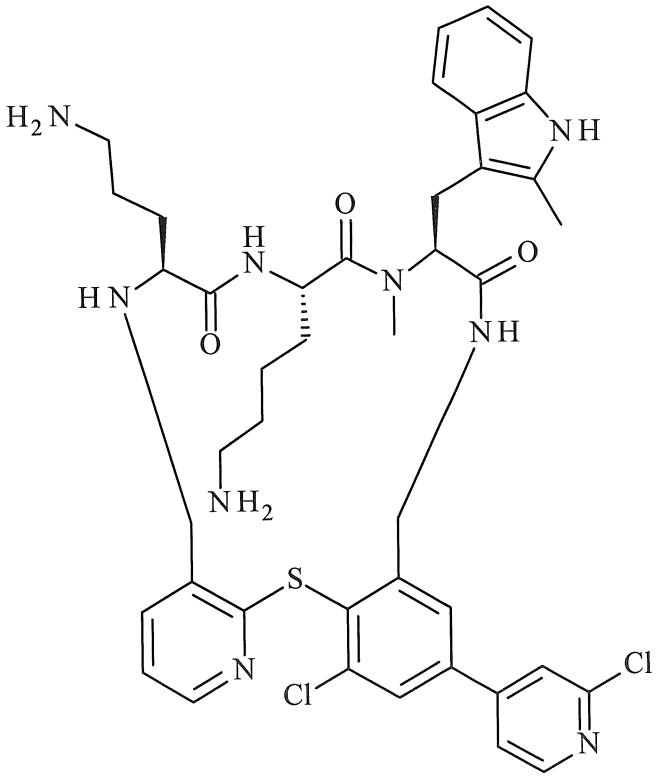
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 66

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 795,4; theo thực tế 796,4.

Ví dụ 182

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-clo-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 182 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

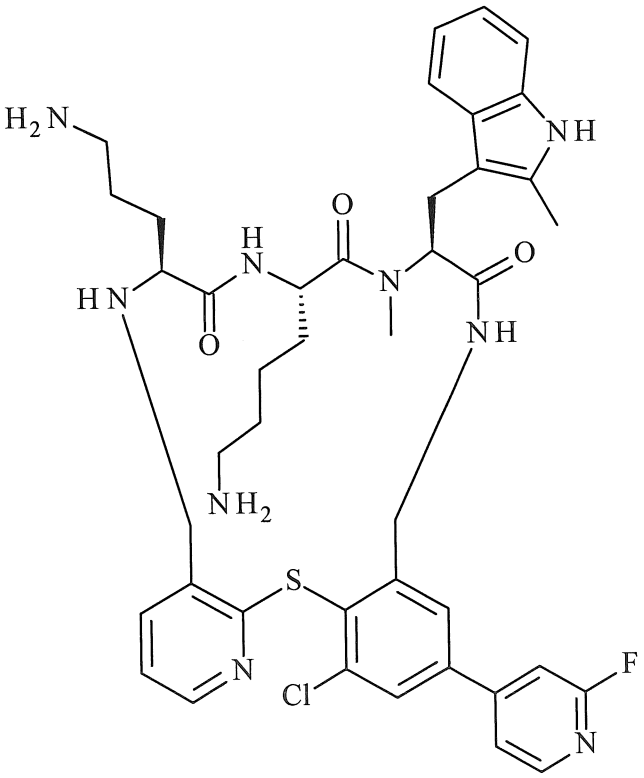
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 97

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 829,9; theo thực tế 830,3.

Ví dụ 183

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-flo-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4, 6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 183 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

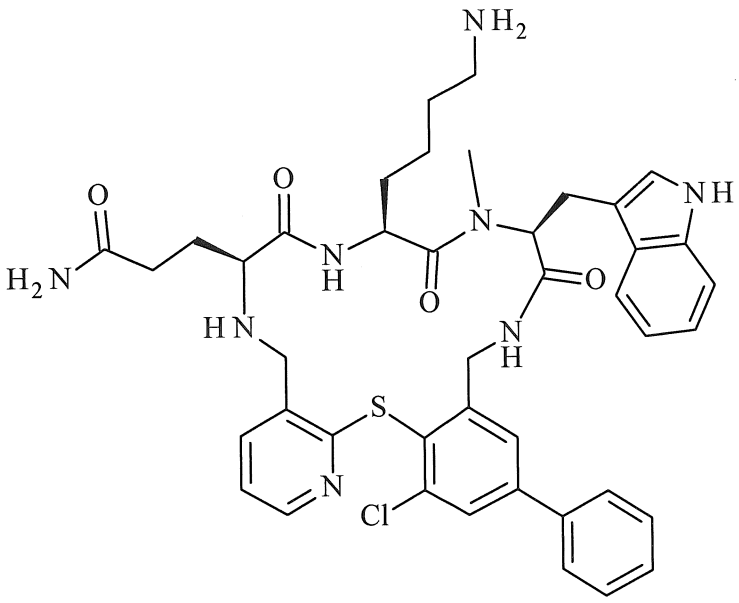
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 105

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 813,4; theo thực tế 814,4.

Ví dụ 184

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 184 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

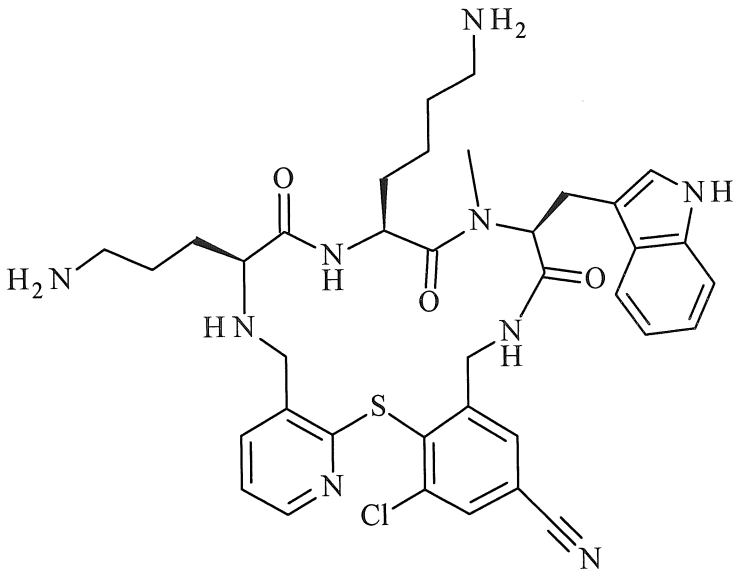
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 87

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 794,4; theo thực tế 795,6.

Ví dụ 185

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitril



Ví dụ 185 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

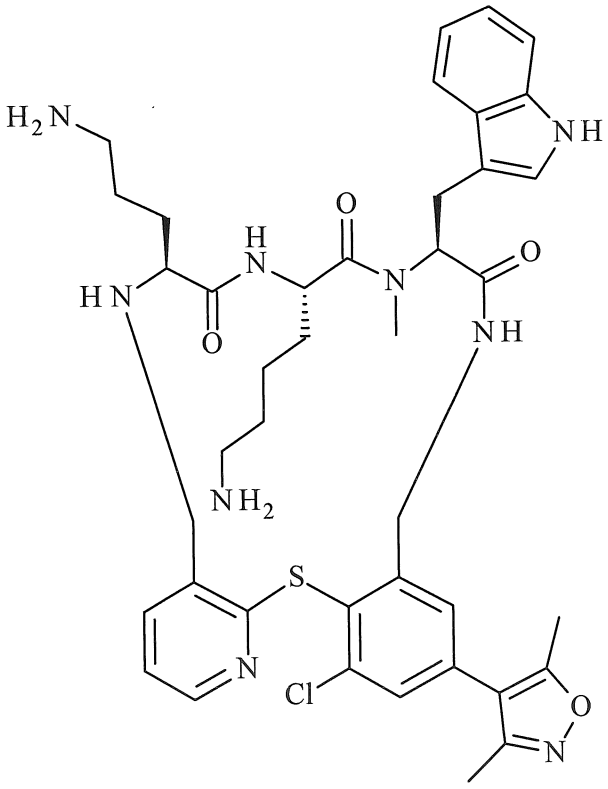
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 107

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 729,3; theo thực tế 730,4.

Ví dụ 186

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 186 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

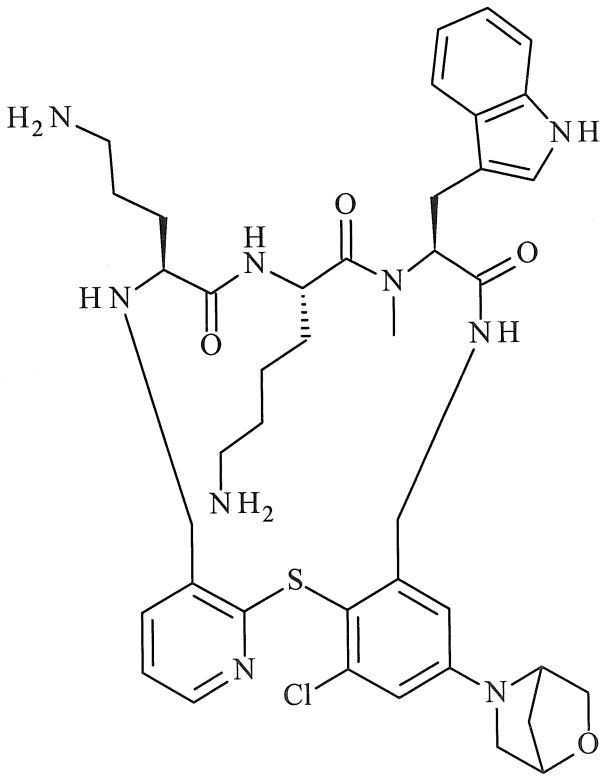
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 101

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 799,4; theo thực tế 800,3.

Ví dụ 187

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-oxa-5-aza-bixyclo[2,2,1]hept-5-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 187 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

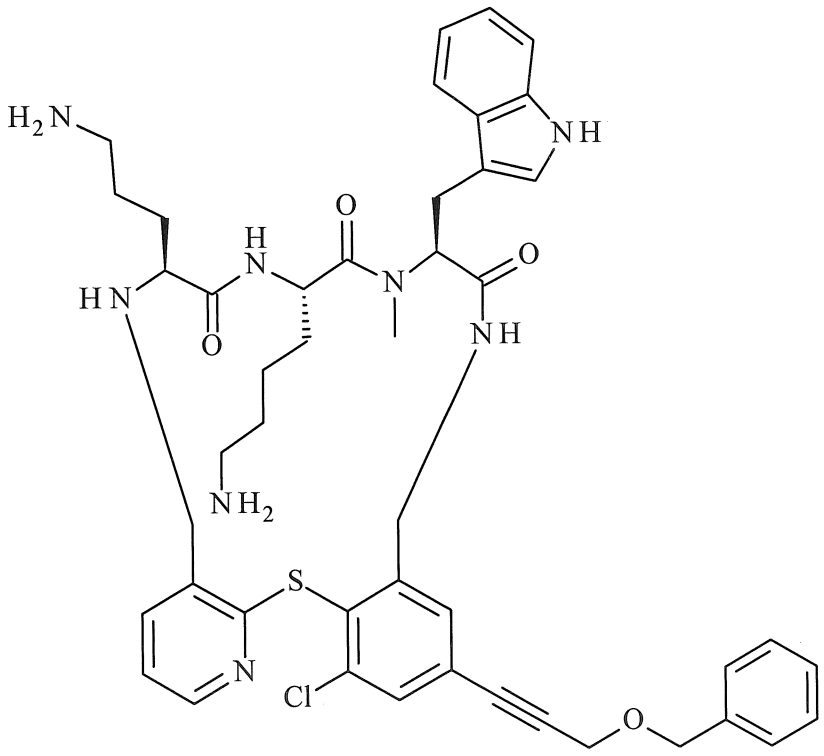
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 108

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 801,4; theo thực tế 802,4.

Ví dụ 188

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 188 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

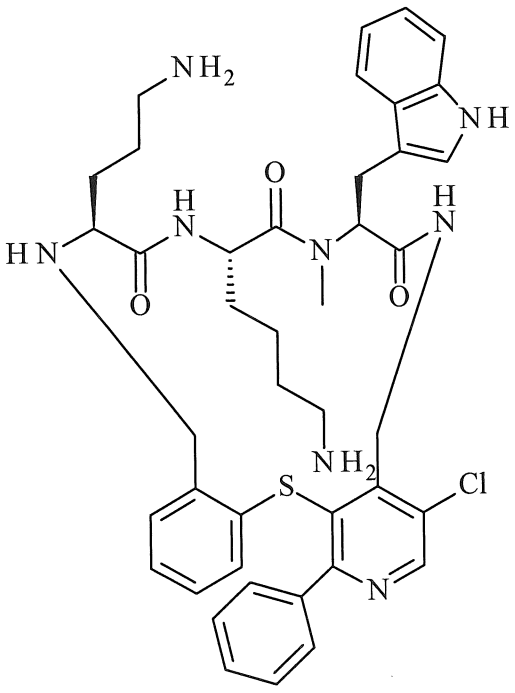
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 109

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 848,5; theo thực tế 849,4.

Ví dụ 189

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-phenyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 90 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ.

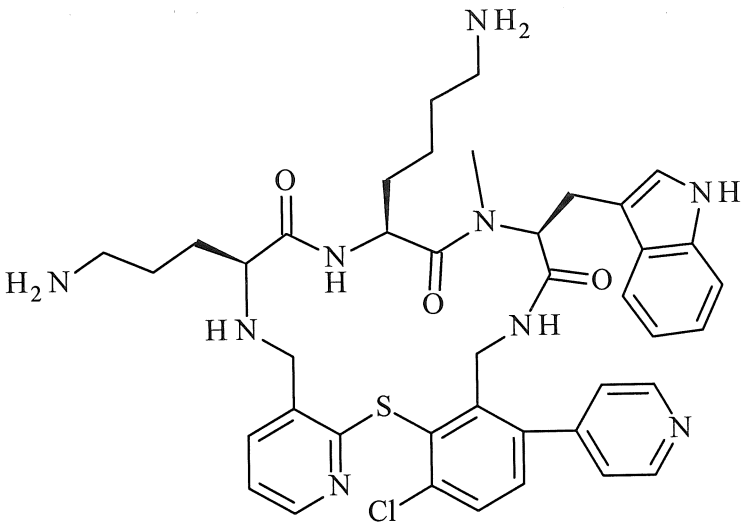
Trong bình gắn kín, thêm dung dịch natri cacbonat 2M (48,1 µl) vào dung dịch của tert-butyl 3-(((8S,11S,14S)-11-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-14-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1,4-diclo-9-metyl-7,10,13-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (0,025 g, 24 µmol, đương lượng: 1) và este pinacol của axit phenylboronic (6,38 mg, 31,2 µmol, đương lượng: 1,3) trong dioxan (192 µl). Hỗn hợp này được làm sạch bằng argon trong 2 phút trong khi khuấy âm bình này trong bể siêu âm. Sau đó, thêm $Pd(Ph_3P)_4$ (5,56 mg, 4,81 µmol, đương lượng: 0,2), làm sạch tiếp tục trong 1 phút, bình này được đậy kín và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 1,5 giờ, sau đó, đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, dugn dịch nước Na_2CO_3 1M và nước muối. Hỗn hợp

này được chiết bằng etyl axetat và các lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm trong bước loại bảo vệ.

Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, sau đó, cô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong axetonitril /nước 1:1. Dung dịch thu được được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo điều chế (cột: Phenomenex Gemini-NX 5u 110A, l: 100 mm, đường kính: 30 mm) bằng cách sử dụng nước chứa TFA 0,1% / axetonitril làm chất rửa giải. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu nâu nhạt (17 mg). MS ESI (m/z): 781,4 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 190

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 190 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

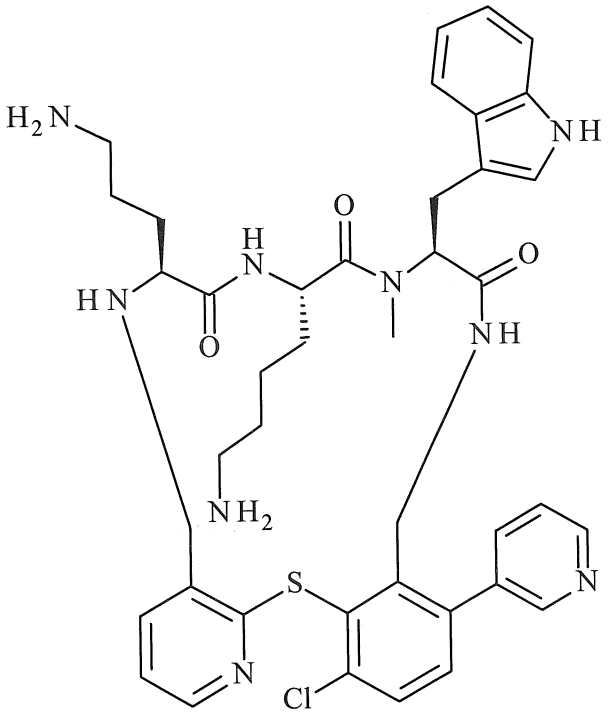
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 110

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 781,4; theo thực tế 782,5.

Ví dụ 191

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 191 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

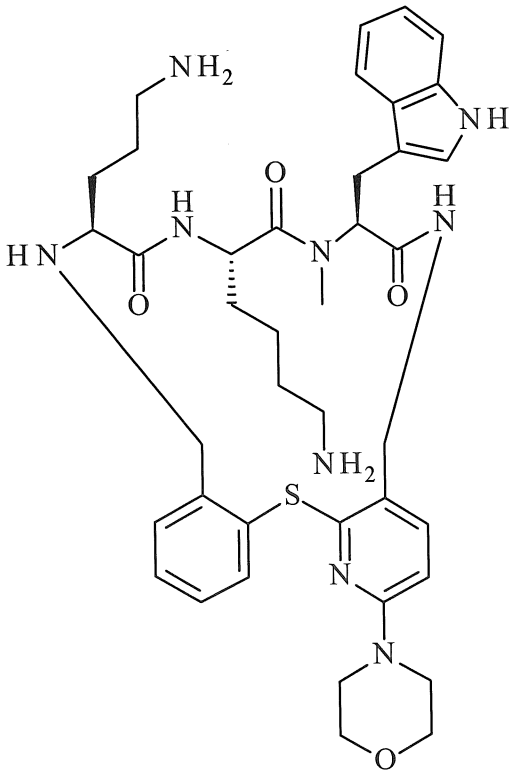
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 111

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 781,4; theo thực tế 781,3.

Ví dụ 192

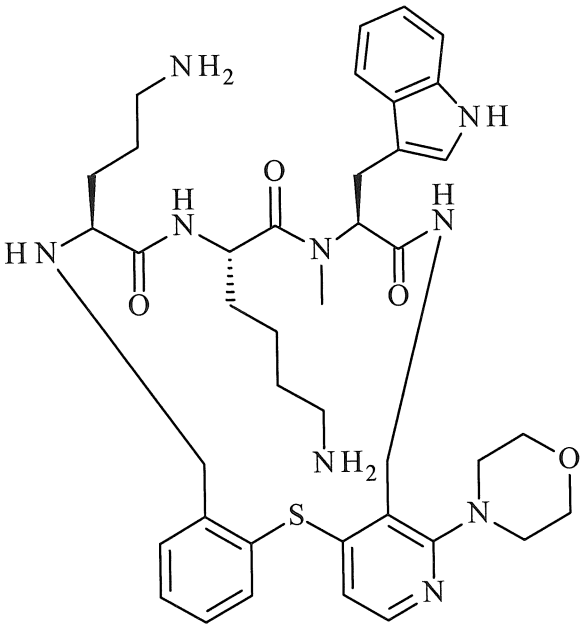
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-9-metyl-2-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 0,9 đương lượng Chất trung gian 112 trong NMP /MeOH/AcOH 1:1:0,012 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (16 mg). MS ESI (m/z): 756,6 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 193

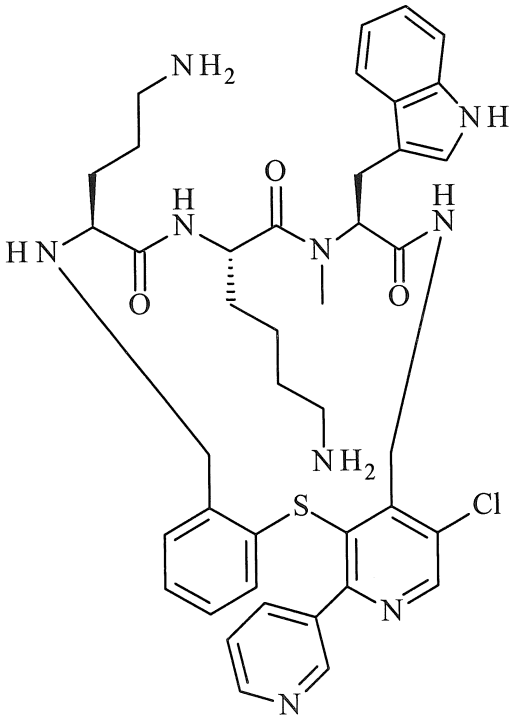
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-9-metyl-4-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,3 đương lượng Chất trung gian 113 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 5 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 3 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, sau đó, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu nâu (87 mg). MS ESI (m/z): 756,5 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 194

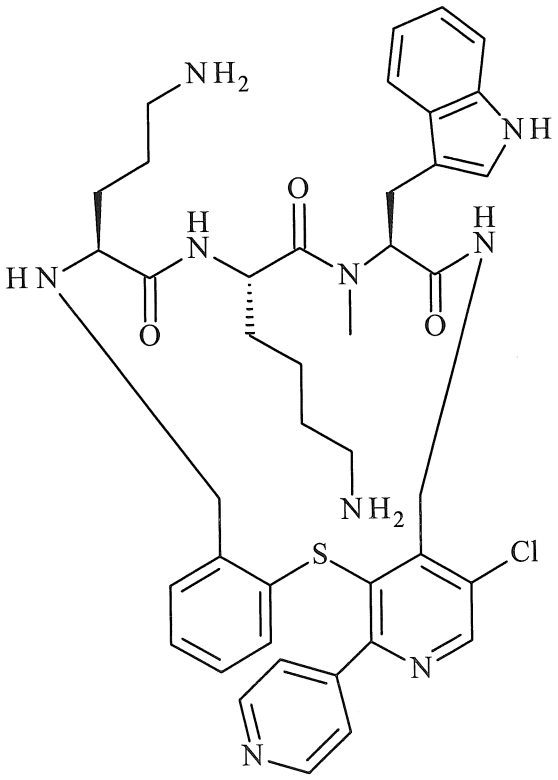
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(pyridin-3-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,3 đương lượng Chất trung gian 90 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng este pinacol của axit 3-pyridinboronic. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy bằng nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu trắng (29 mg). MS ESI (m/z): 782,6 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 195

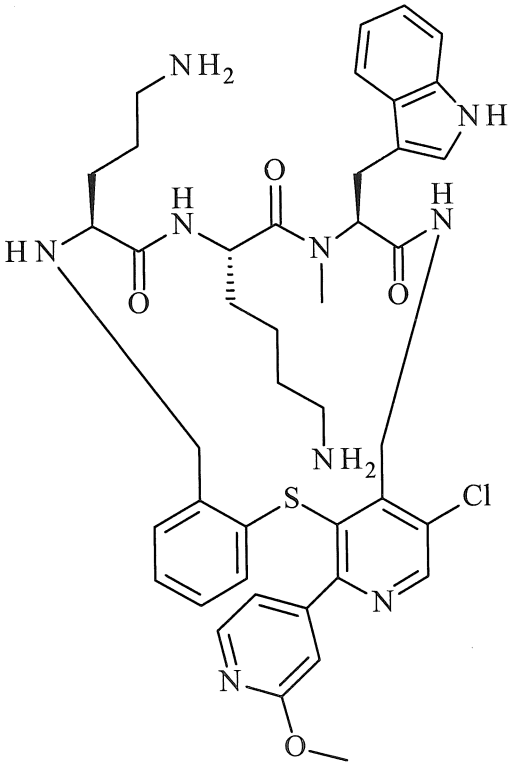
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(pyridin-4-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,3 đương lượng Chất trung gian 90 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu trắng (23 mg). MS ESI (m/z): 782,5 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 196

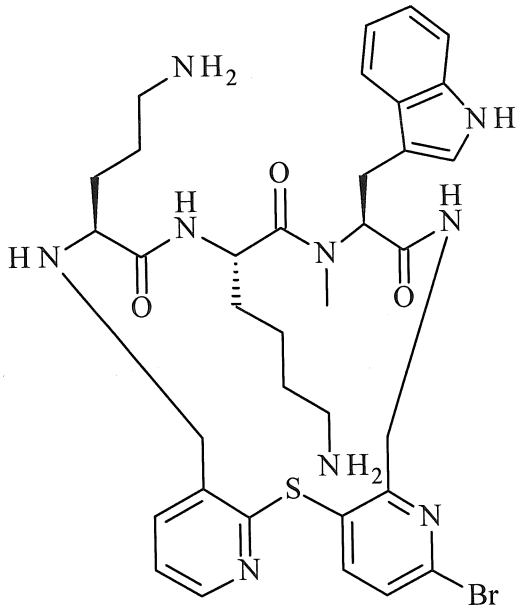
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-1-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,3 đương lượng Chất trung gian 90 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng 2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu trắng (33 mg). MS ESI (m/z): 812,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 197

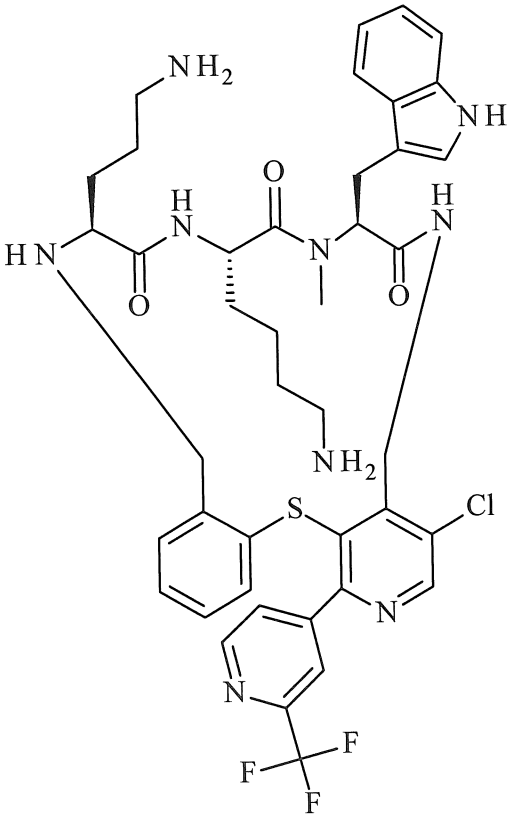
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-bromo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 114 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,012 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (11 mg). MS ESI (m/z): 752,3 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 198

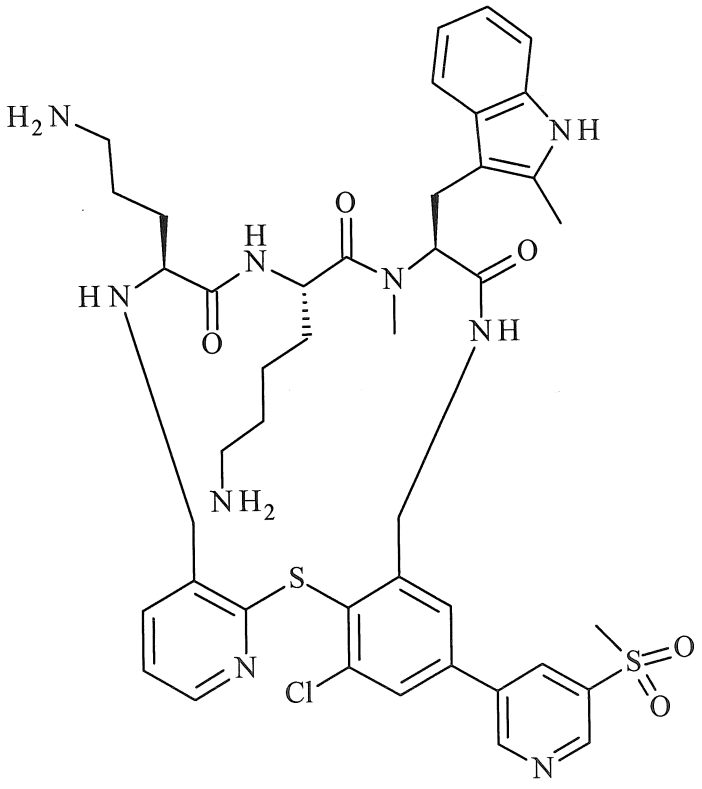
(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b] pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,3 đương lượng Chất trung gian 90 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu trắng (25 mg). MS ESI (m/z): 850,6 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 199

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 199 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

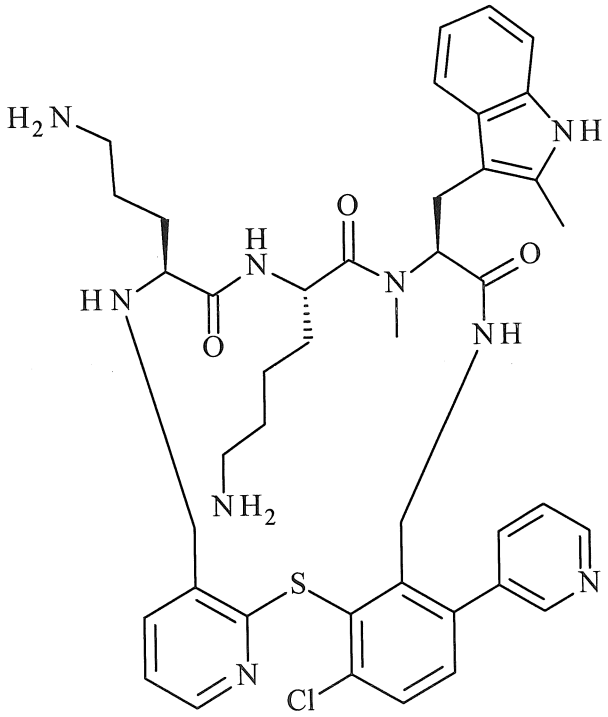
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 103

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 873,5; theo thực tế 874,5.

Ví dụ 200

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 200 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

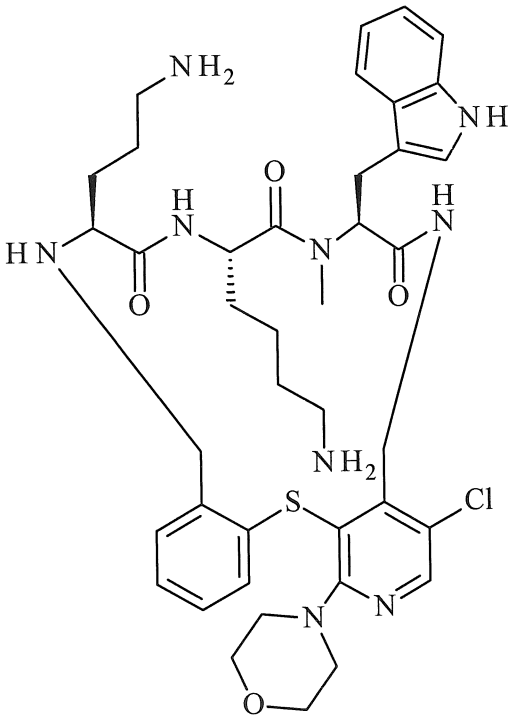
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)OH.

Phạm vi: Chất trung gian 111

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 795,4; theo thực tế 796,4.

Ví dụ 201

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p] [1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion



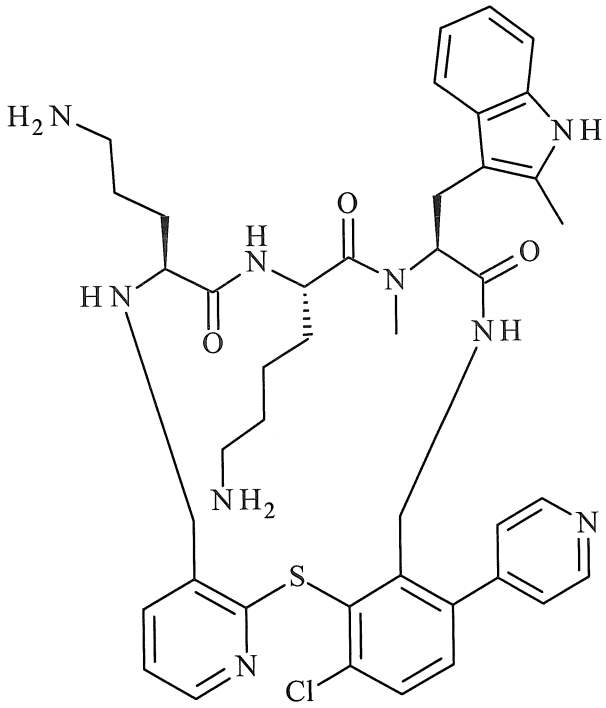
Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,3 đương lượng Chất trung gian 90 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ.

Trong bình gắn kín, morpholin (8,38 mg, 8,38 µl, 96,1 µmol, đương lượng: 10) được thêm vào tert-butyl 3-(((8S,11S,14S)-11-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-14-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-1,4-diclo-9-metyl-7,10,13-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (0,01 g, 9,61 µmol, đương lượng: 1) và xesi florua (2,92 mg, 19,2 µmol, đương lượng: 2), ống này được xối sạch bằng argon, đậy kín và được gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Phản ứng này được hòa tan trong axetonitril, xử lý bằng nước và hỗn hợp này được làm đông khô. Nguyên liệu thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bọt màu nâu nhạt (10 mg). MS ESI (m/z): 790,4 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 202

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 202 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

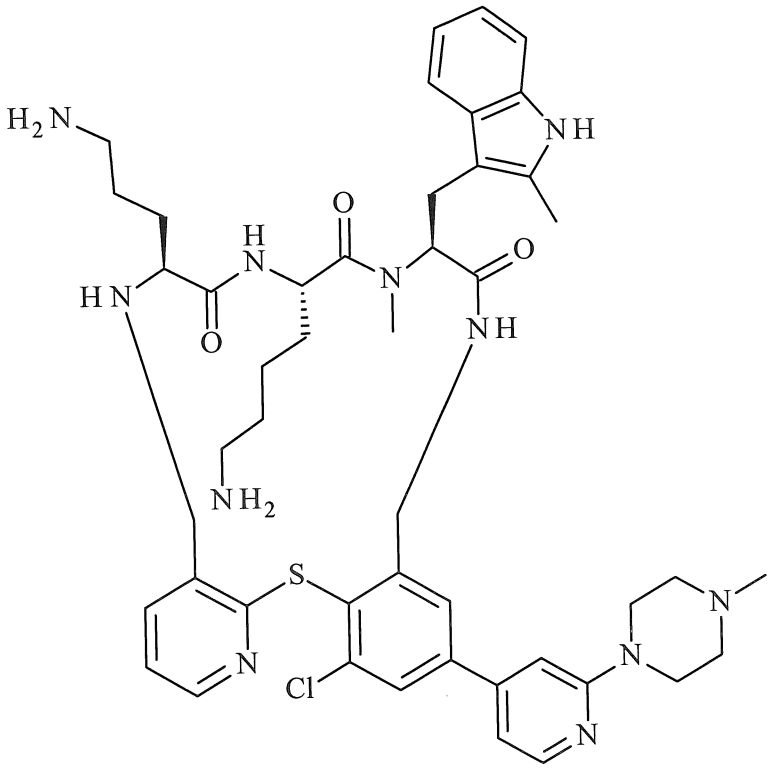
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 110

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 795,4; theo thực tế 796,4.

Ví dụ 203

(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydro-12-metyl-13-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-18-[2-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-pyridinyl]pyrido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzothiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Ví dụ 203 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

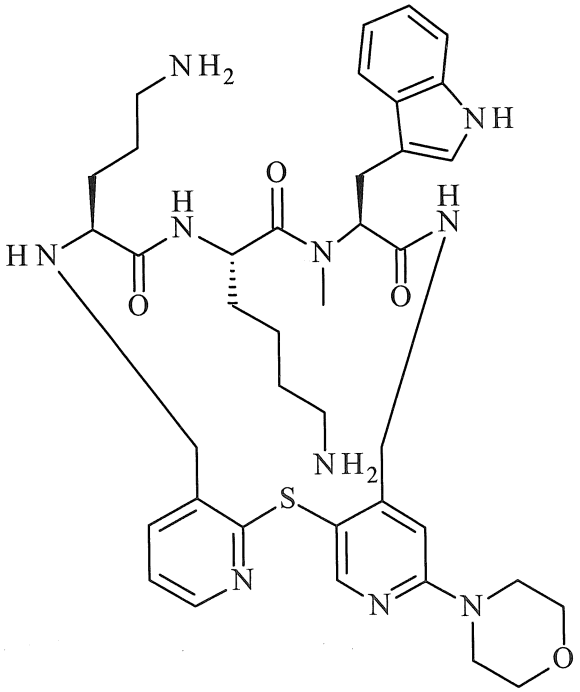
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 75

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 894,5; theo thực tế 894,4.

Ví dụ 204 (RO7192360-001-001)

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-morpholino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 95 trong NMP /MeOH/AcOH 1:1:0,012 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ.

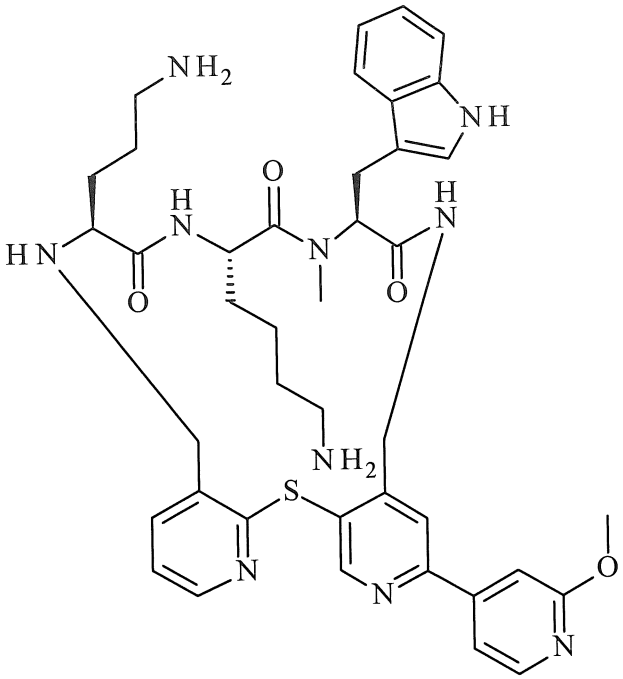
Huyền phù của tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino) butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-18-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (25 mg, 24,8 µmol, đương lượng: 1) trong morpholin (82,8 µl) trong bình gắn kín, được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng axetonitril/nước và được làm đông khô. tert-Butyl 3-(((7S,10S,13S)-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino) butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-metyl-18-morpholino-8,11,14-trioxo-

5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrodipyrido [2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat thu được dưới dạng bột màu trắng và được sử dụng mà không cần tinh chế.

Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, cô trong chân không, sau đó, khuấy bằng nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (3 mg). MS ESI (m/z): 757,6 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 205

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-(2-metoxypyridin-4-yl)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion

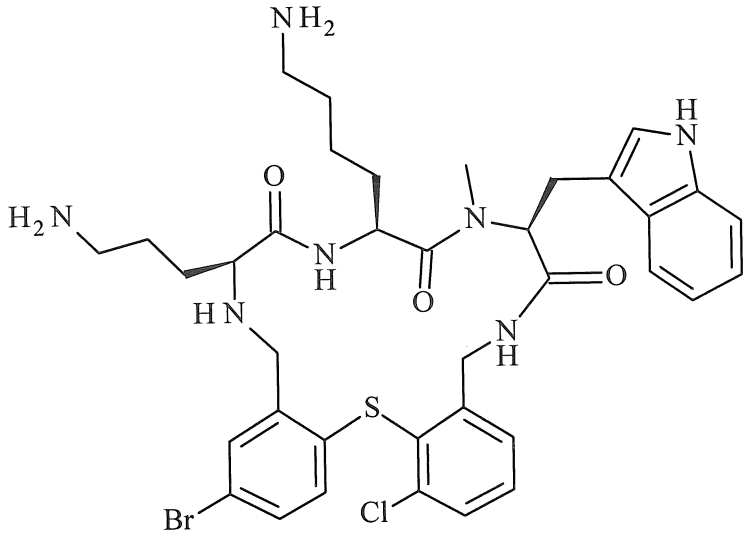


Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng chất trung gian 95 trong NMP /MeOH/AcOH 1:1:0,012 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng 2-metoxy-

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, cô trong chân không, khuấy bằng nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (3 mg). MS ESI (m/z): 779,5 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 206

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion

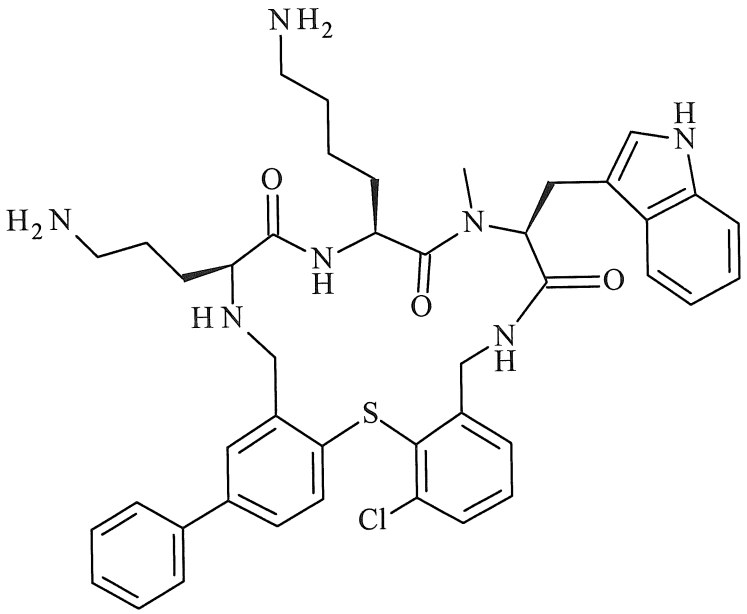


Ví dụ 206 được điều chế bằng cách loại bảo vệ nhóm Boc của chất trung gian 137.

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 782,22; theo thực tế 782,2.

Ví dụ 207

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-23-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



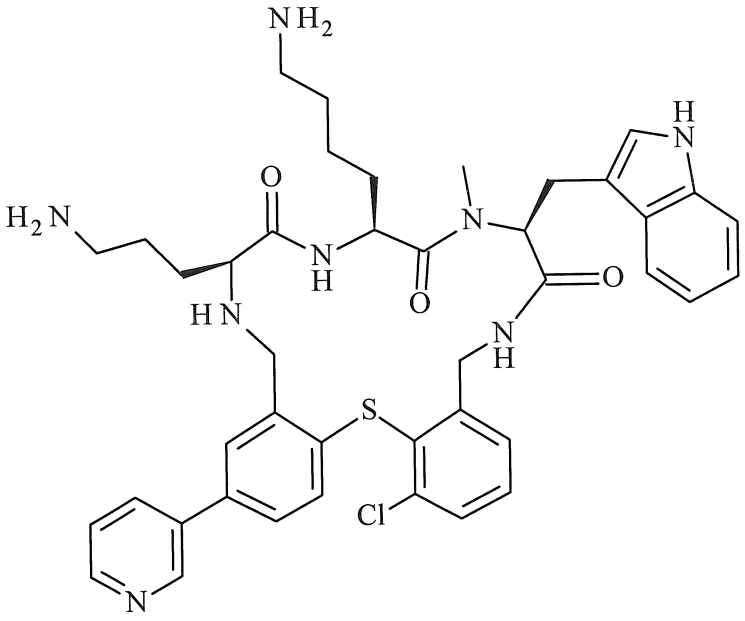
Ví dụ 207 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 137
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit phenylboronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 780,34; theo thực tế 780,5.

Ví dụ 208

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-23-pyridin-3-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



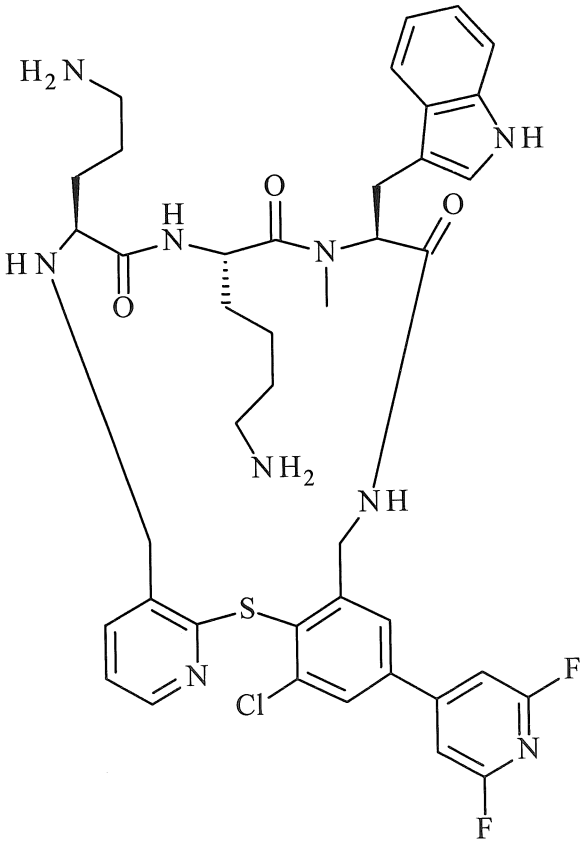
Ví dụ 208 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 137
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit pyridin-3-yl boronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 781,33; theo thực tế 781,3.

Ví dụ 209

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2,6-diflo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaen-12,15,18-trion



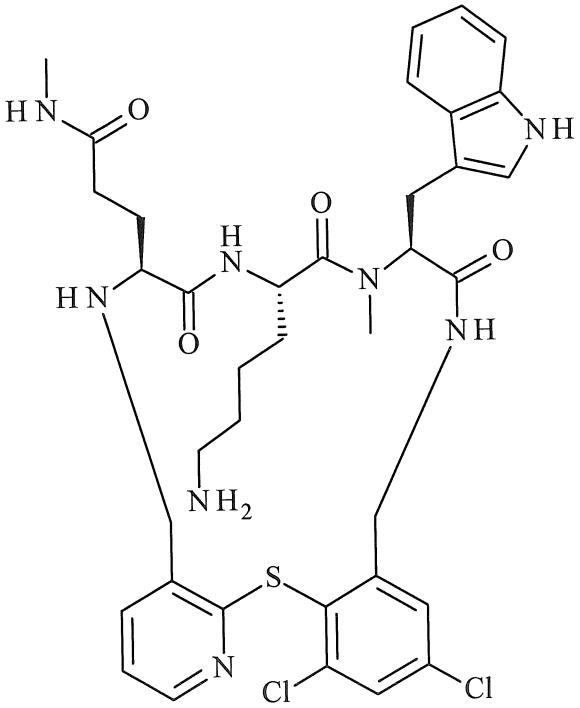
Ví dụ 209 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 139
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit (2,6-diflopyridin-4-yl)boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 817,3; theo thực tế 818,3.

Ví dụ 210

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-N-metyl-propionamit



Ví dụ 210 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

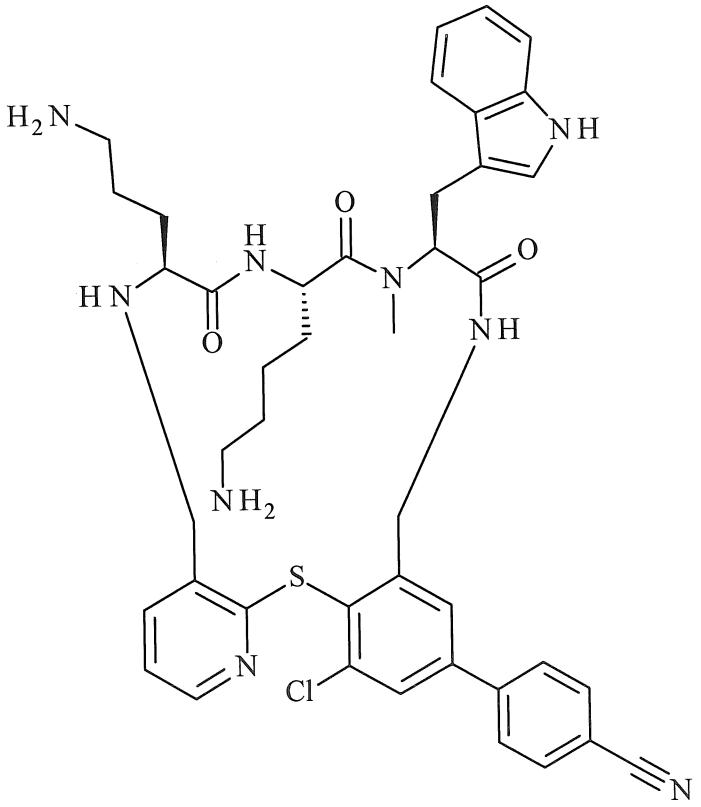
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-4-metylcarbamoyl-butyric

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 766,8; theo thực tế 767,3.

Ví dụ 211

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-yl]-benzonitril



Ví dụ 211 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

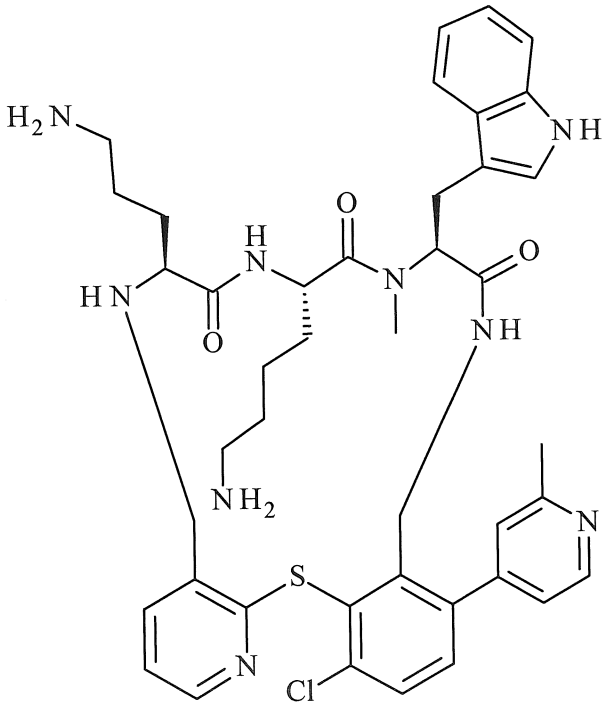
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 116

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 805,4; theo thực tế 806,3.

Ví dụ 212

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 212 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

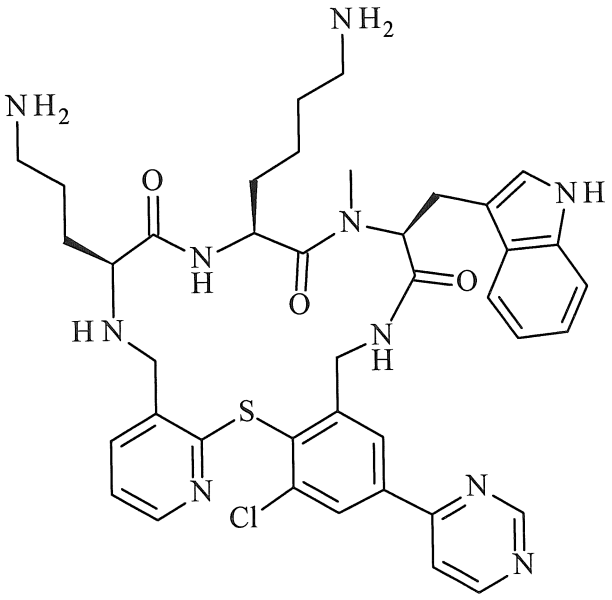
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 117

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 795,4; theo thực tế 796,4.

Ví dụ 213

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrimidin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 213 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

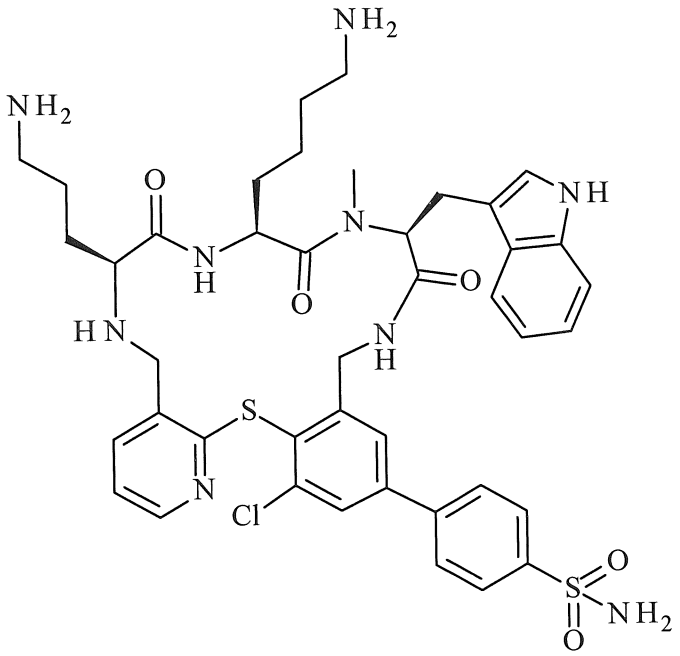
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 118

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 782,4; theo thực tế 783,4.

Ví dụ 214

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-yl]-benzensulfonamit



Ví dụ 214 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

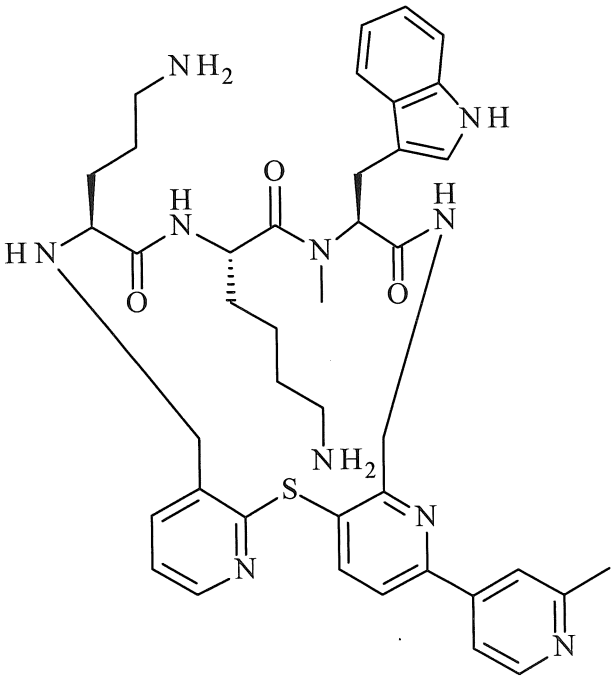
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 119

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 859,5; theo thực tế 860,7.

Ví dụ 215

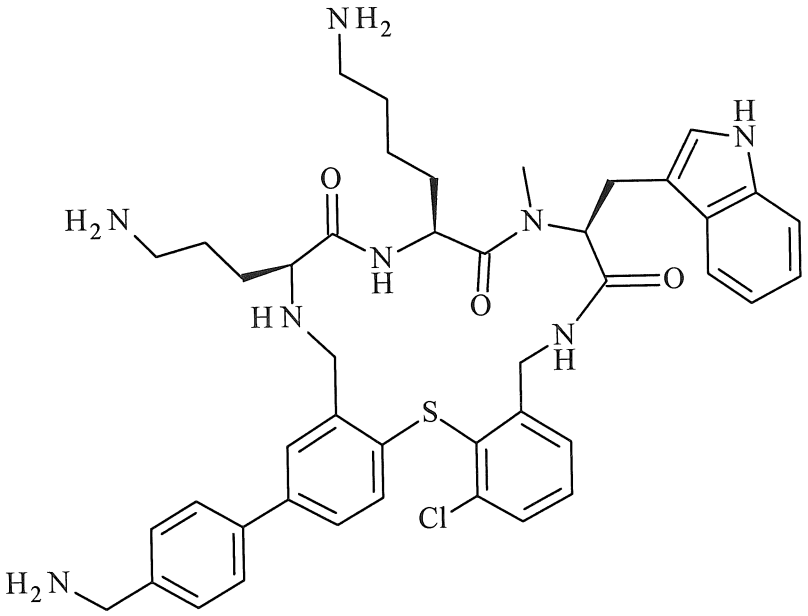
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 114 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (50 mg). MS ESI (m/z): 763,4 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 216

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-23-(4-aminometyl-phenyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



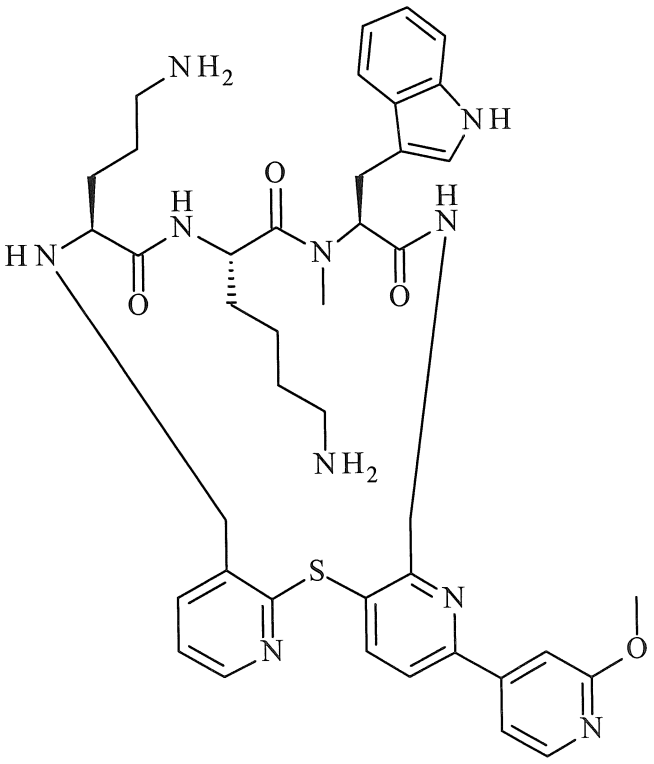
Ví dụ 216 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 137
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit (4-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl) phenyl)boronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 809,36; theo thực tế 809,7.

Ví dụ 217

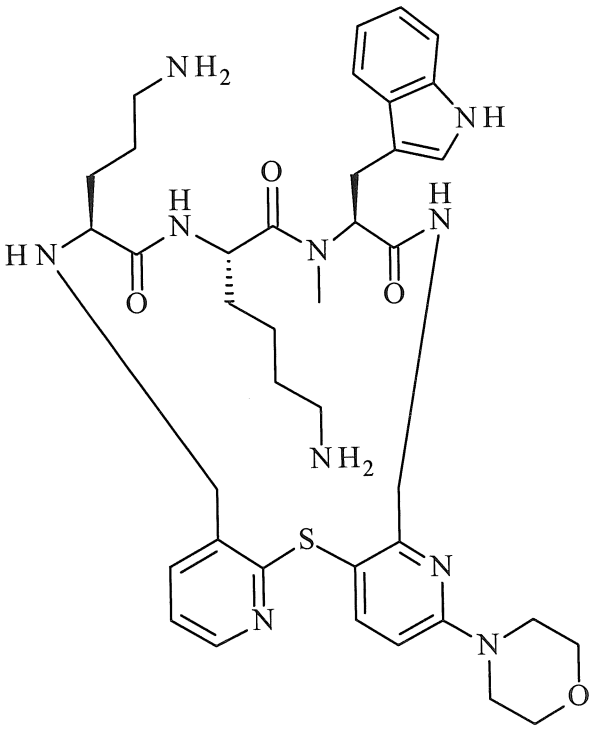
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-(2-metoxypyridin-4-yl)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 114 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng 2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu vàng (40 mg). MS ESI (m/z): 779,6 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 218

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-morpholino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



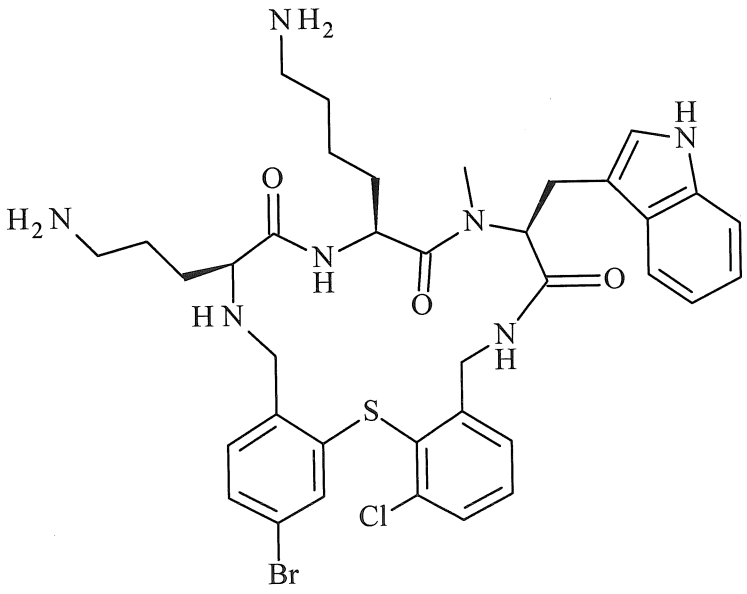
Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 114 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DCM ở RT 1 giờ.

Huyền phù của tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-18-bromo-10-(4-((tert-butoxycarbonyl) amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (30 mg, 28,5 µmol, đương lượng: 1) trong morpholin (143 µl) trong bình gắn kín được gia nhiệt đến 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Loại bảo vệ: DCM/TFA 1:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu da cam (14 mg). MS ESI (m/z): 757,5 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 219

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-24-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion

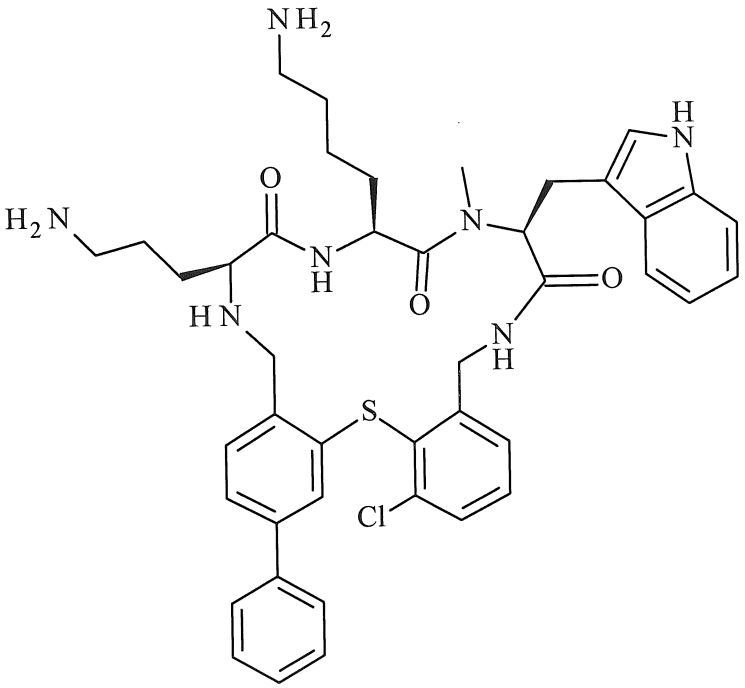


Ví dụ 219 được điều chế bằng cách loại bảo vệ nhóm Boc của chất trung gian 138.

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 782,22; theo thực tế 782,3.

Ví dụ 220

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-24-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion



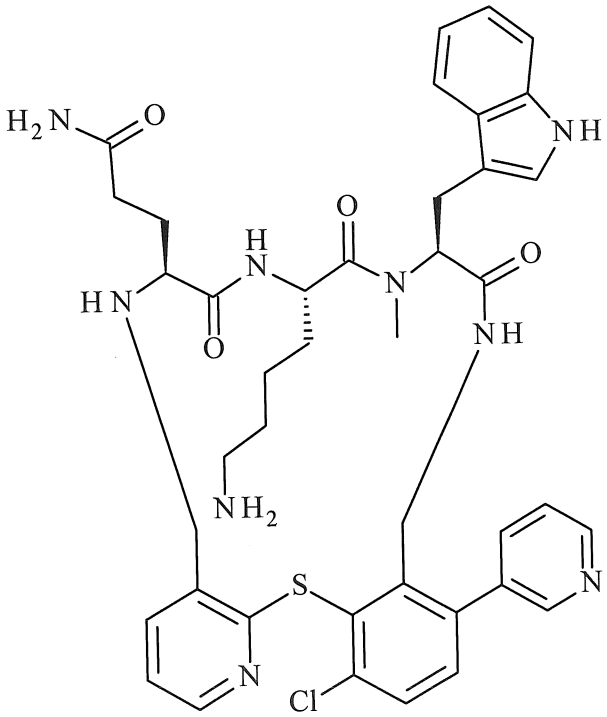
Ví dụ 220 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 138
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit phenylboronic

MS $(M+H)^+$: theo lý thuyết 780,34; theo thực tế 780,5.

Ví dụ 221

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 221 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

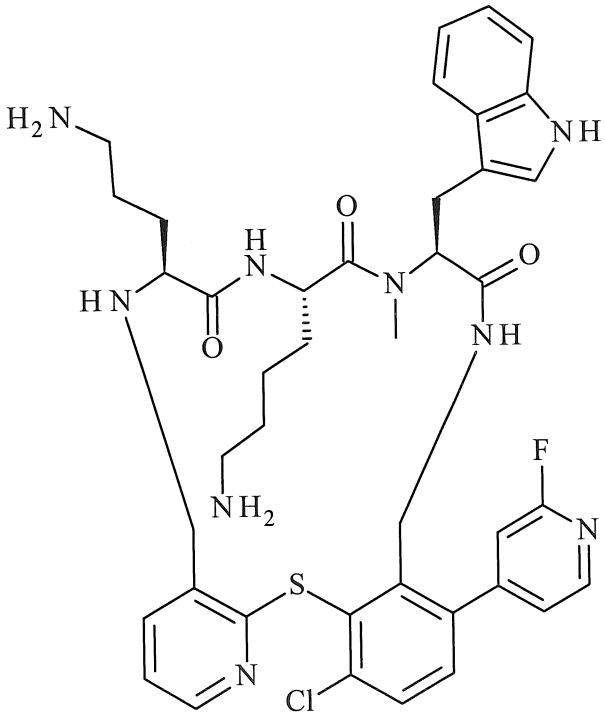
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Gln(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 111

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 795,4; theo thực tế 796,4.

Ví dụ 222

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4;0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 222 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

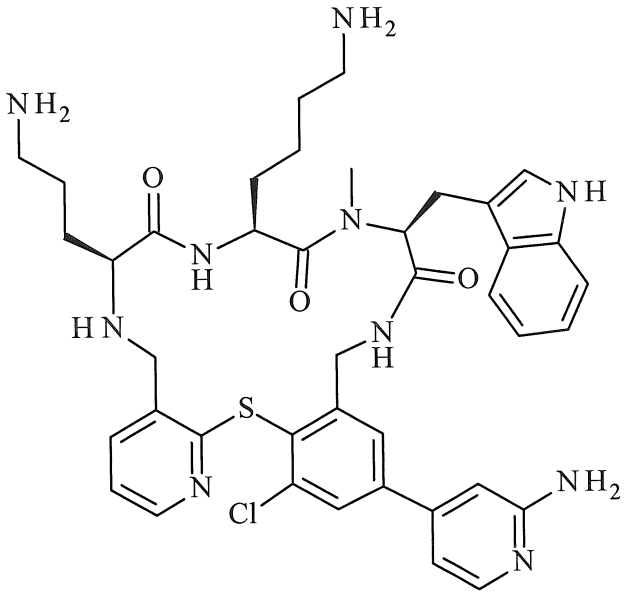
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 121

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 799,4; theo thực tế 800,3.

Ví dụ 223

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(2-amino-pyridin-4-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 223 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

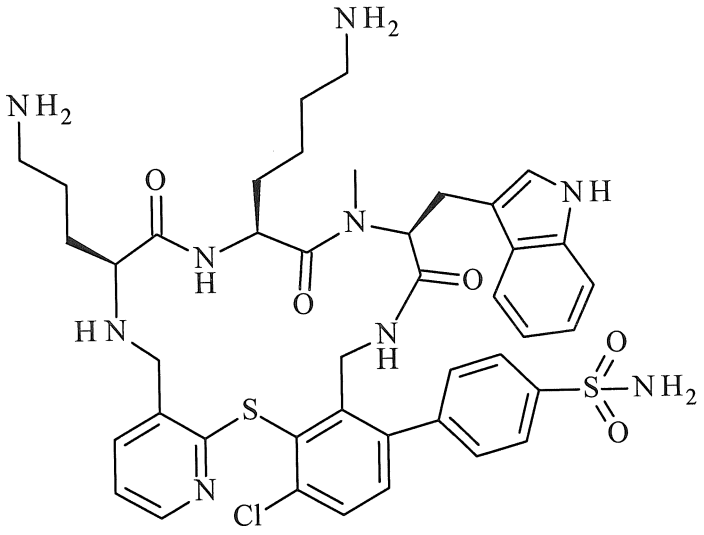
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 122

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 796,4; theo thực tế 797,7.

Ví dụ 224

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-benzensulfonamit



Ví dụ 224 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

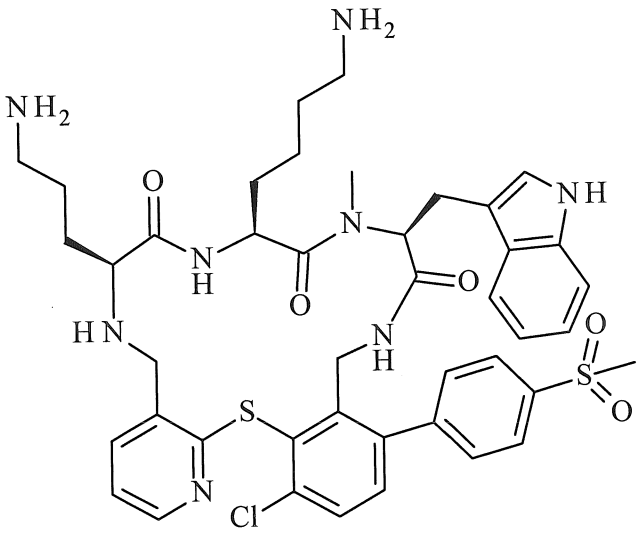
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 123

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 859,5; theo thực tế 860,7.

Ví dụ 225

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



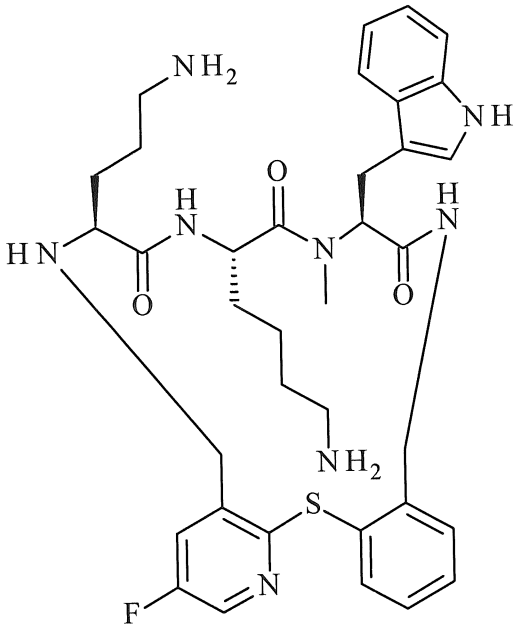
Ví dụ 225 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 124

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 858,5; theo thực tế 859,7.

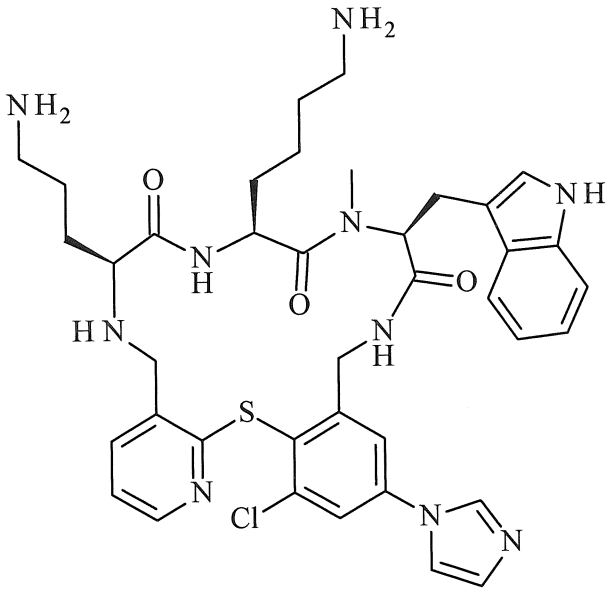
Ví dụ 226(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-3-flo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 125 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,4 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (39 mg). MS ESI (m/z): 698,6 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 227

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-imidazol-1-yl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 227 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

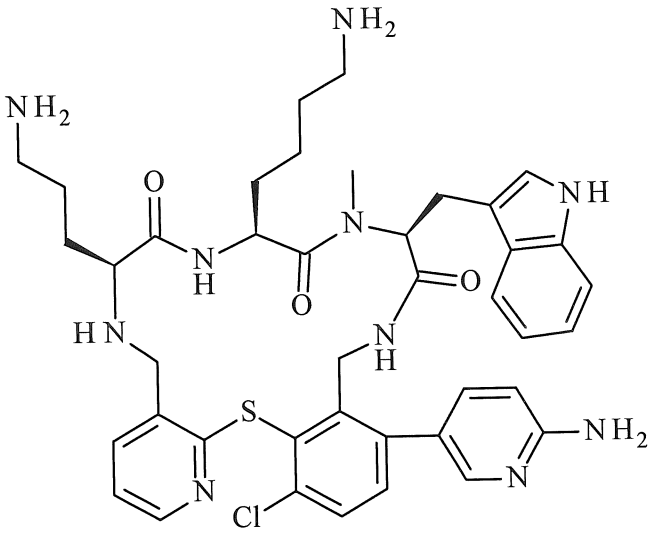
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian126

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 770,4; theo thực tế 771,2.

Ví dụ 228

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-(6-amino-pyridin-3-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 228 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

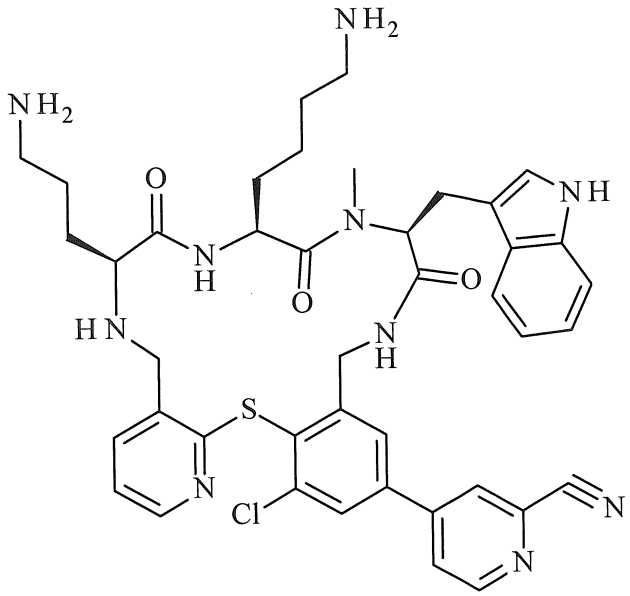
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 127

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 796,4; theo thực tế 797,3.

Ví dụ 229

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-yl]-pyridin-2-carbonitril



Ví dụ 229 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

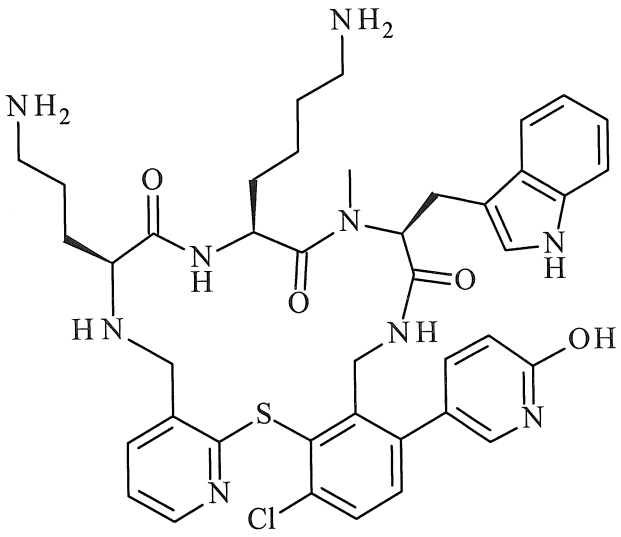
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 128

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 806,4; theo thực tế 807,4.

Ví dụ 230

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 230 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

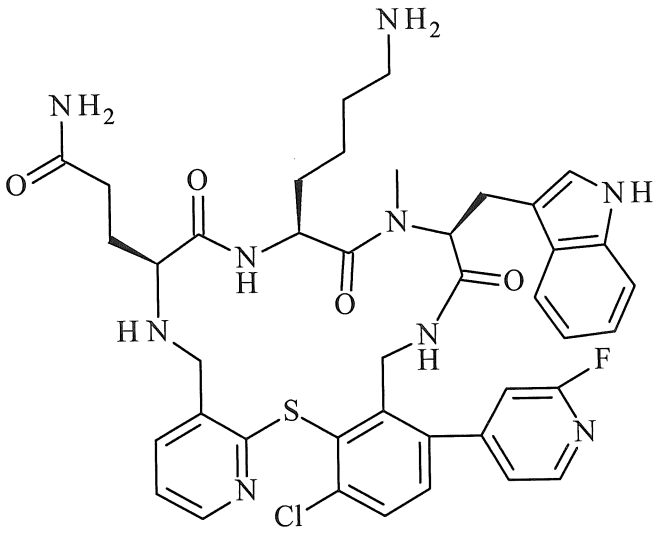
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 129

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 797,4; theo thực tế 798,2.

Ví dụ 231

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-22-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11-yl]-propionamit



Ví dụ 231 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

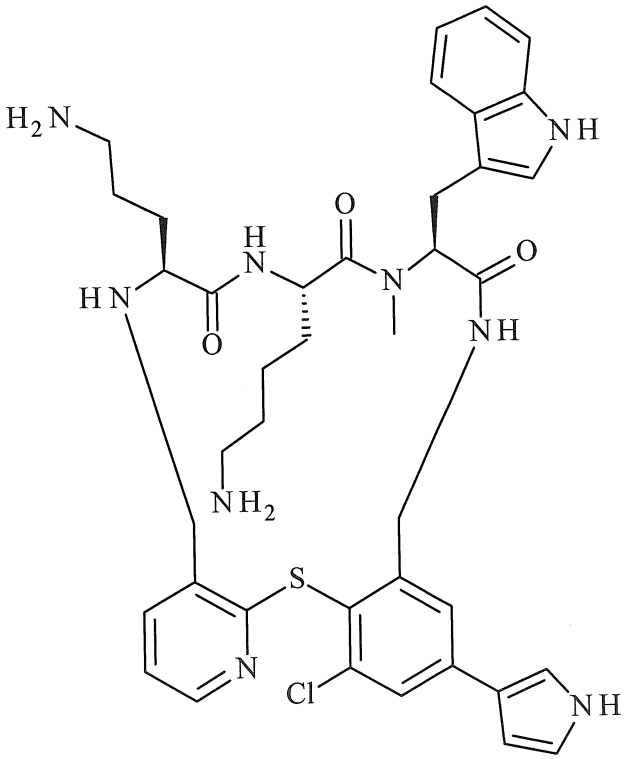
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(Trt)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 121

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 813,4; theo thực tế 814,3.

Ví dụ 232

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(1H-pyrol-3-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 232 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

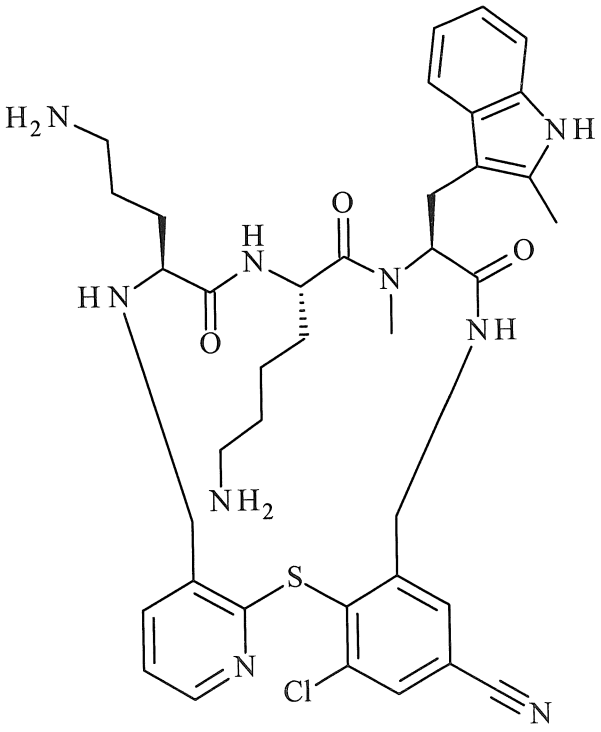
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 130

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 769,4; theo thực tế 770,3.

Ví dụ 233

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitril



Ví dụ 233 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

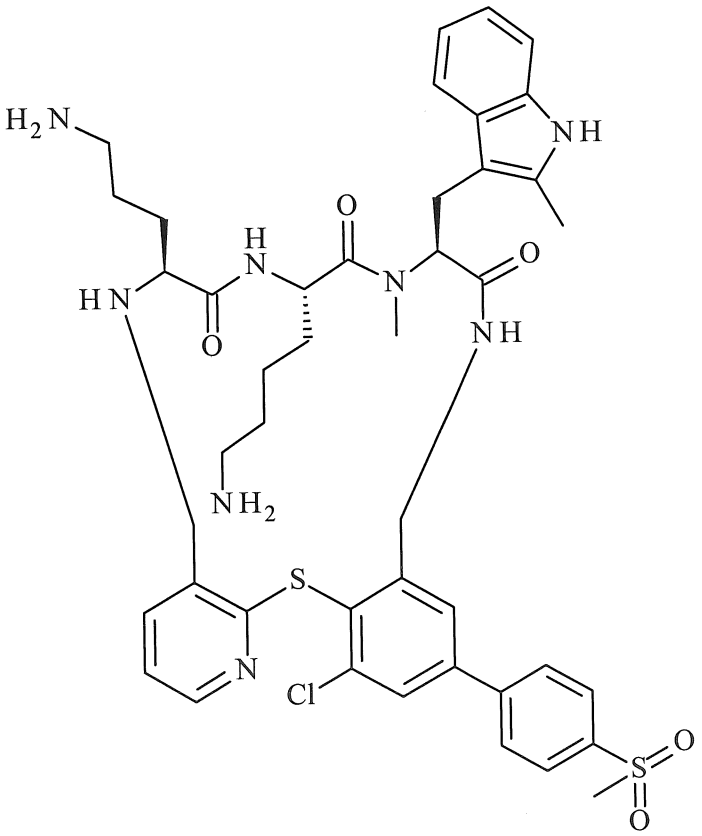
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 107

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 743,3; theo thực tế 744,3.

Ví dụ 234

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 234 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

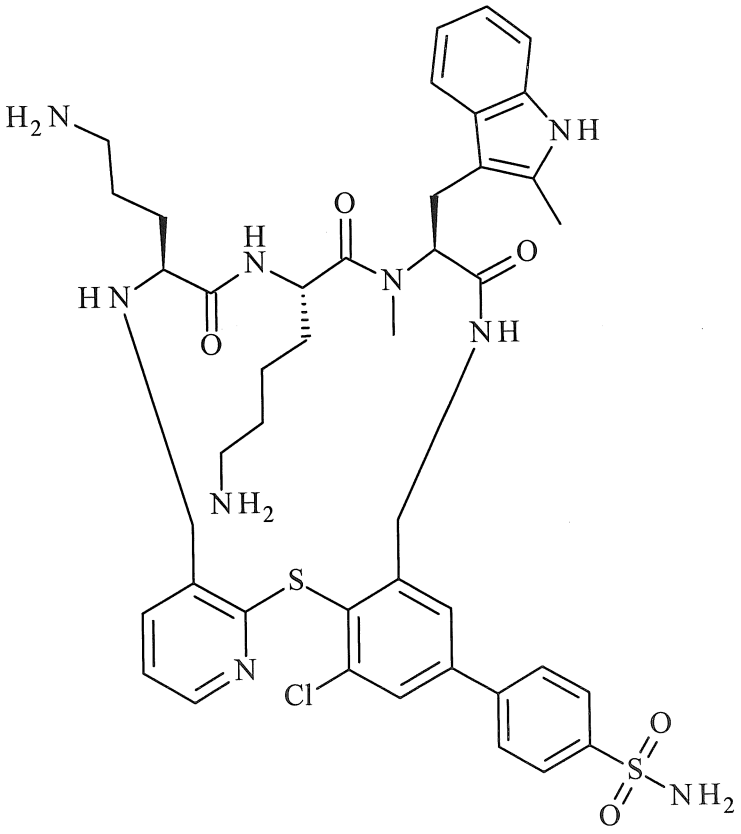
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 102

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 872,5; theo thực tế 873,3.

Ví dụ 235 (RO7198462-001-001)

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-yl]-benzensulfonamit



Ví dụ 235 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

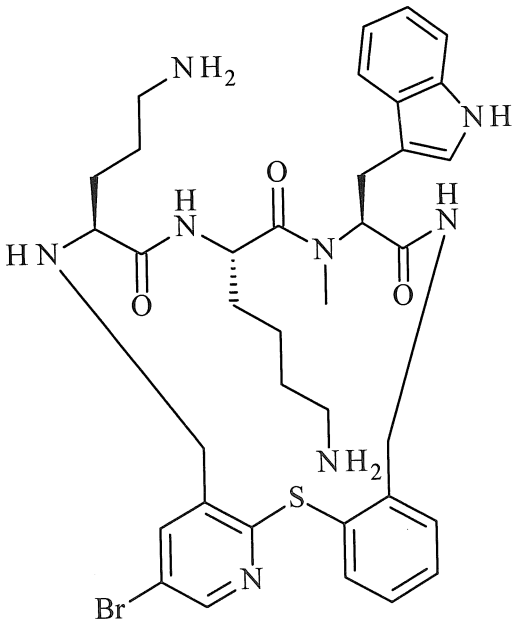
1. Axit (S)-2-(9H-Fluoren-9-ylmetoxycarbonylamino)-3-(2-metyl-1H-indol-3-yl)-propionic,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 119

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 873,5; theo thực tế 874,3.

Ví dụ 236

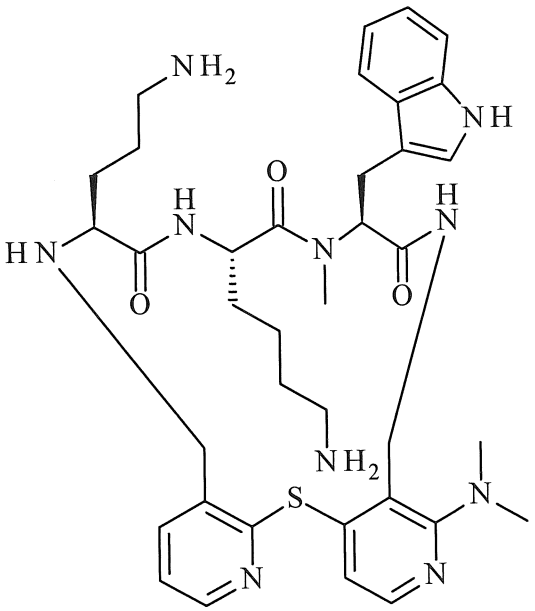
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-3-bromo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 131 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 3 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (12 mg). MS ESI (m/z): 749,6 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 237

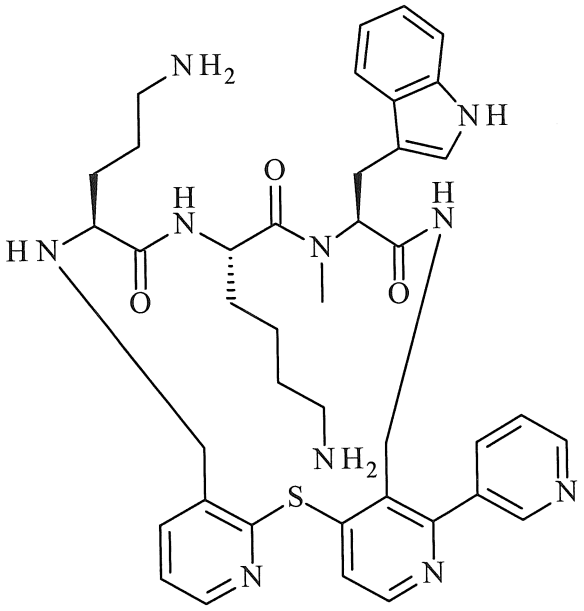
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-17-(dimetylamino)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p] [1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 132 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1, cô trong chân không, sau đó, khuấy trong nước. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (59 mg). MS ESI (m/z): 715,6 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 238

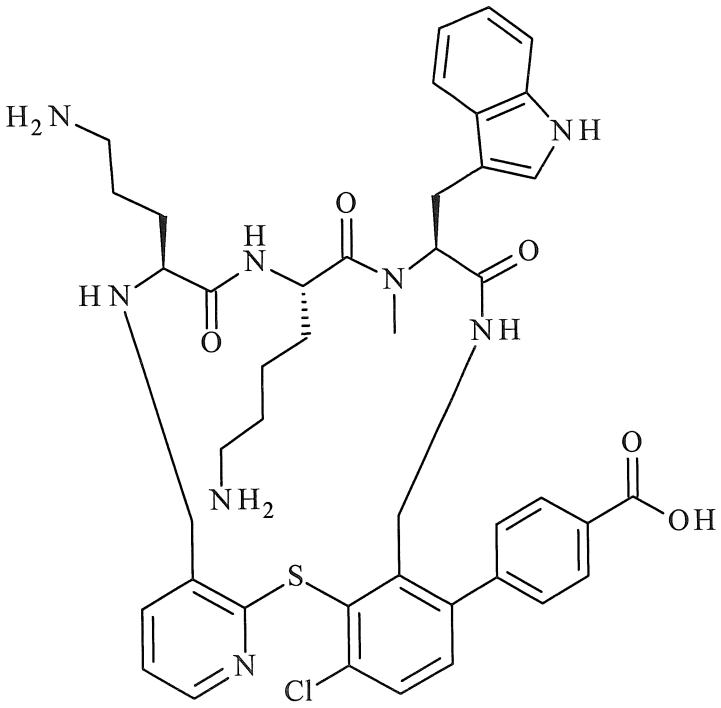
(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-17-(pyridin-3-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion



Nguyên liệu này được điều chế tương tự với quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các chất phản ứng/các điều kiện sau: Các axit amin: Fmoc-NMe-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH. Amin hóa khử: 1,2 đương lượng Chất trung gian 133 bằng cách sử dụng NMP/MeOH/AcOH 1:1:0,02 dưới dạng hỗn hợp dung môi. Đóng vòng lớn: 1,2 đương lượng HATU, 4 đương lượng DIPEA, trong DMF ở RT 2 giờ. Phản ứng Suzuki tương tự với Ví dụ 189 bằng cách sử dụng 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Loại bảo vệ: DCM/TFA 2:1. Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng (6 mg). MS ESI (m/z): 749,4 [$(M+H)^+$].

Ví dụ 239

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-benzoic



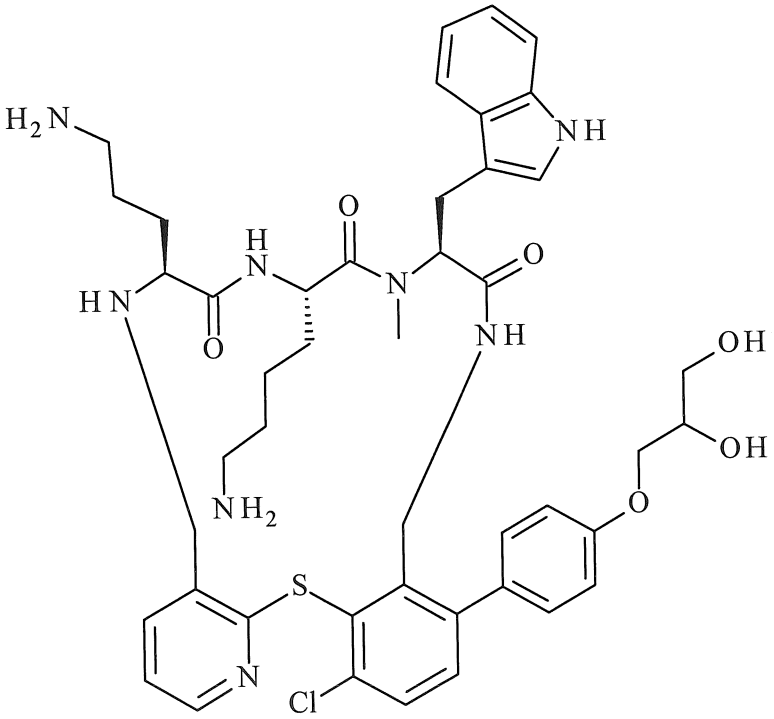
Ví dụ 239 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit 4-(tert-Butoxycarbonyl)phenylboronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 824,3; theo thực tế 825,3.

Ví dụ 240

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-[4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-phenyl]-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



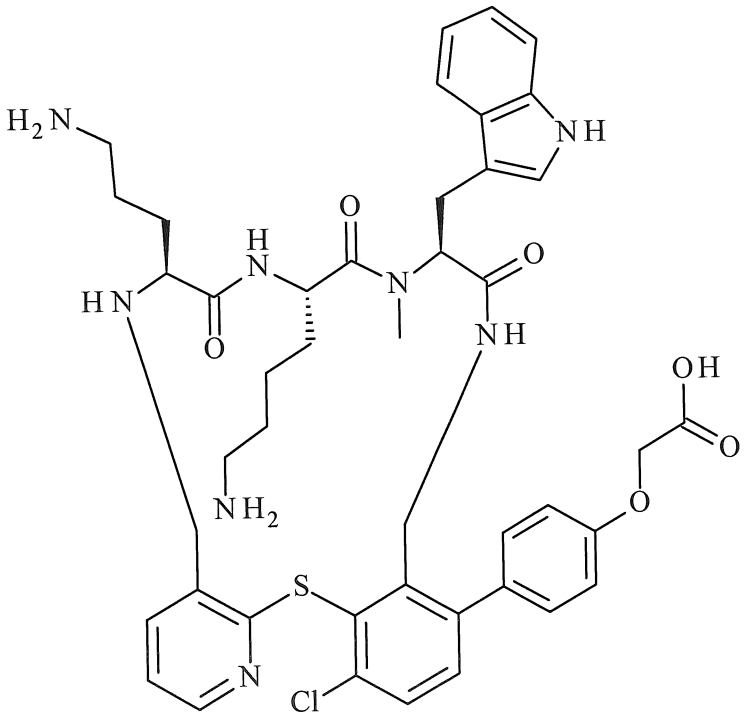
Ví dụ 240 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: 2-(4-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 870,4; theo thực tế 871,4.

Ví dụ 241

Axit {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-phenoxy}-axetic



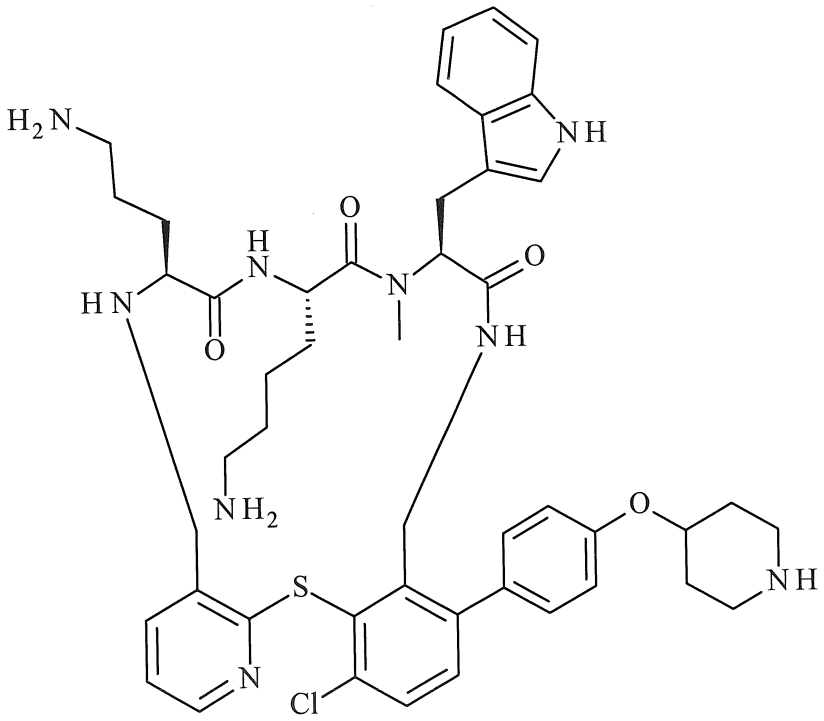
Ví dụ 241 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: tert-butyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)axetat

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 8554,3; theo thực tế 855,3.

Ví dụ 242

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6, 21,23-hexaen-12,15,18-trion



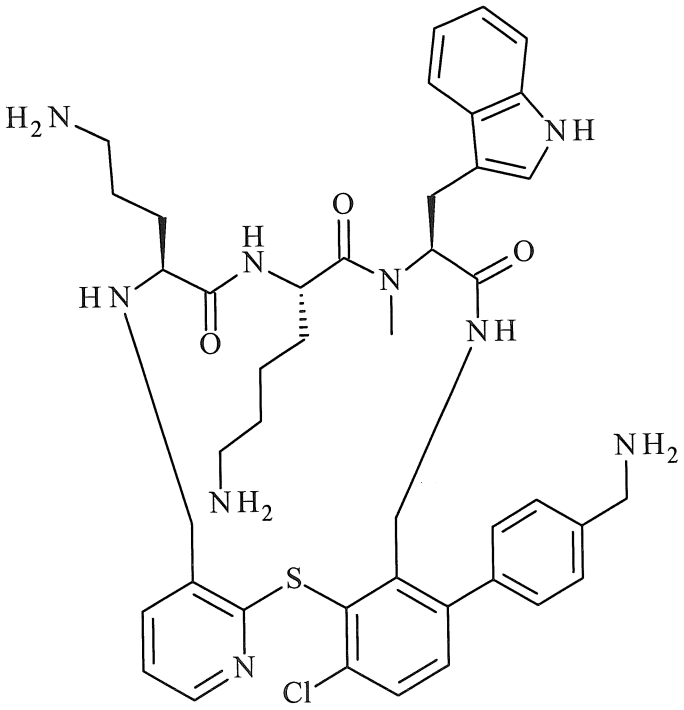
Ví dụ 242 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)piperidin-1-carboxylat

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 879,4; theo thực tế 880,4.

Ví dụ 243

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22-(4-aminometyl-phenyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



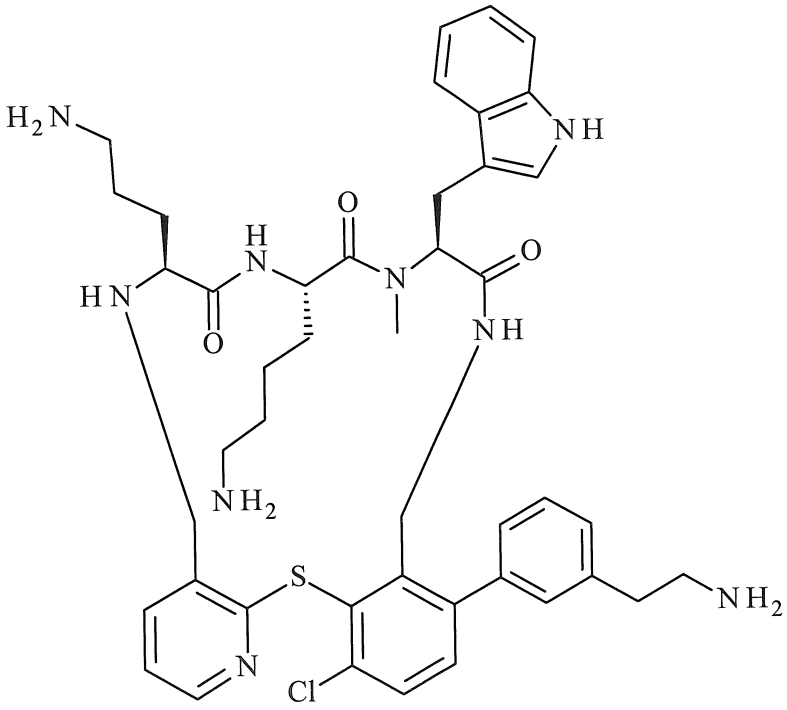
Ví dụ 243 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit (4-(((tert-butoxycarbonyl)amino) metyl)-phenyl)boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 809,4; theo thực tế 810,4.

Ví dụ 244

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22-[3-(2-amino-etyl)-phenyl]-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



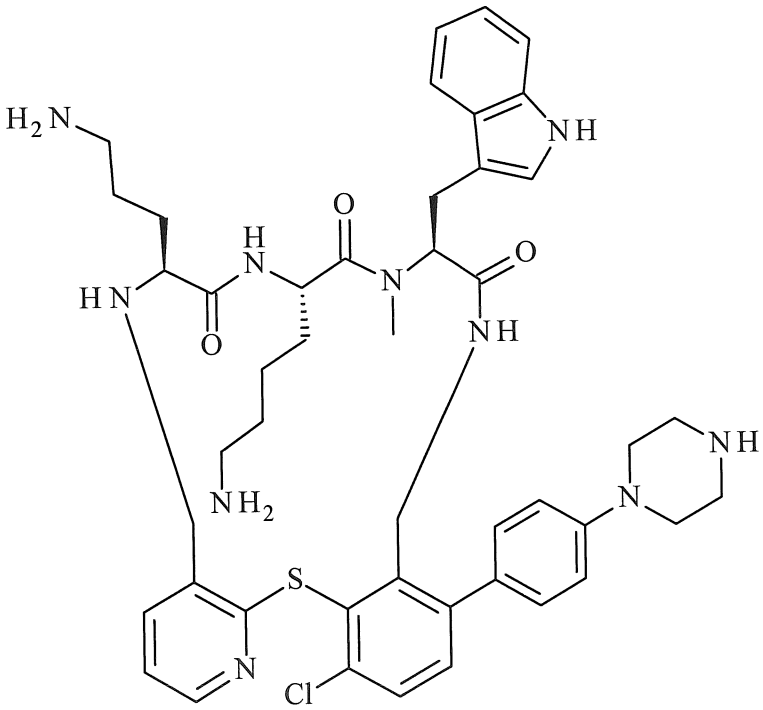
Ví dụ 244 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit (3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino) etyl)phenyl)boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 823,4; theo thực tế 824,3.

Ví dụ 245

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,2-hexaen-12,15,18-trion



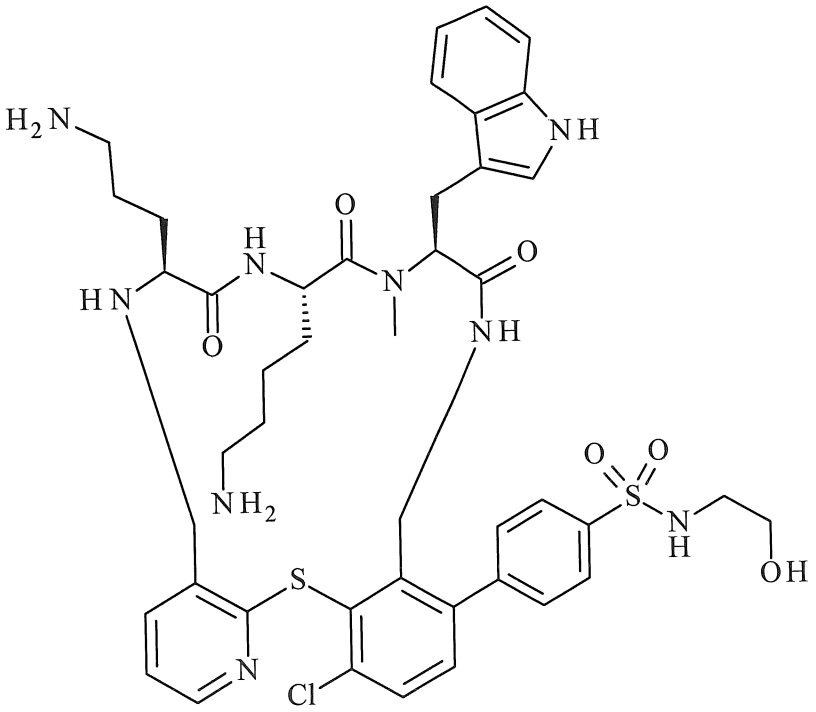
Ví dụ 245 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit [4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 864,4; theo thực tế 865,4.

Ví dụ 246

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-benzensulfonamit



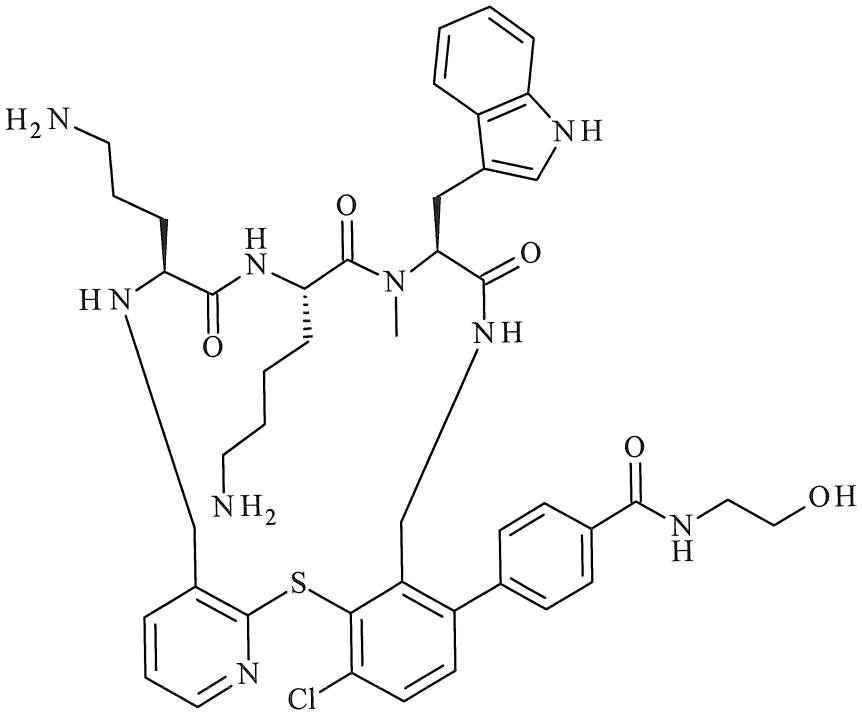
Ví dụ 246 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit [4-(2-hydroxyetylsulfamoyl)phenyl] boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 903,3; theo thực tế 904,3.

Ví dụ 247

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-benzamit



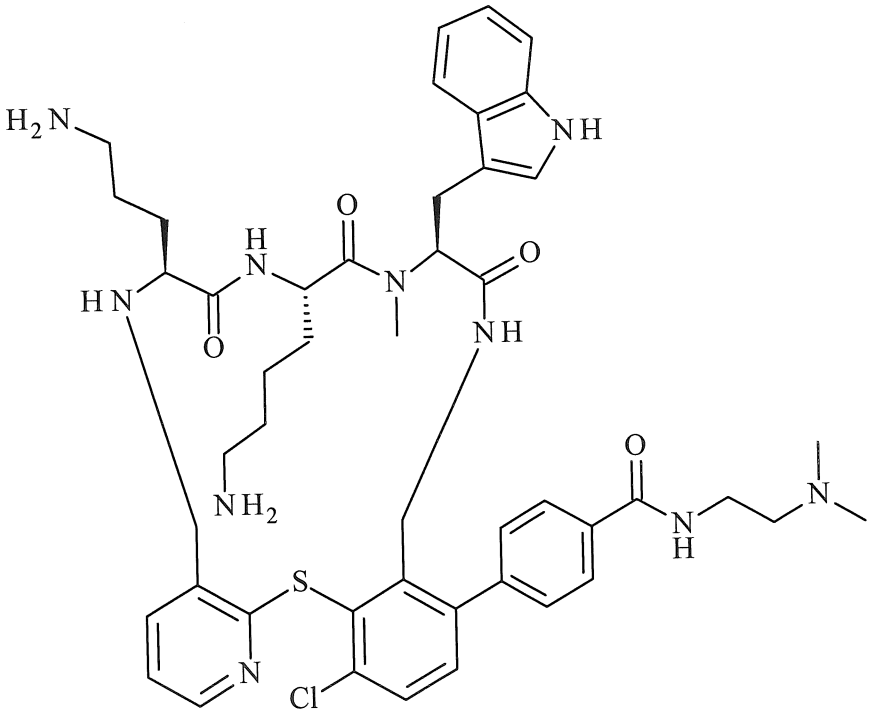
Ví dụ 247 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit [4-(2-hydroxyetylcarbamoyl)phenyl] boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 867,4; theo thực tế 868,4.

Ví dụ 248

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen--22-yl]-N-(2-dimetylamino-etyl)-benzamit



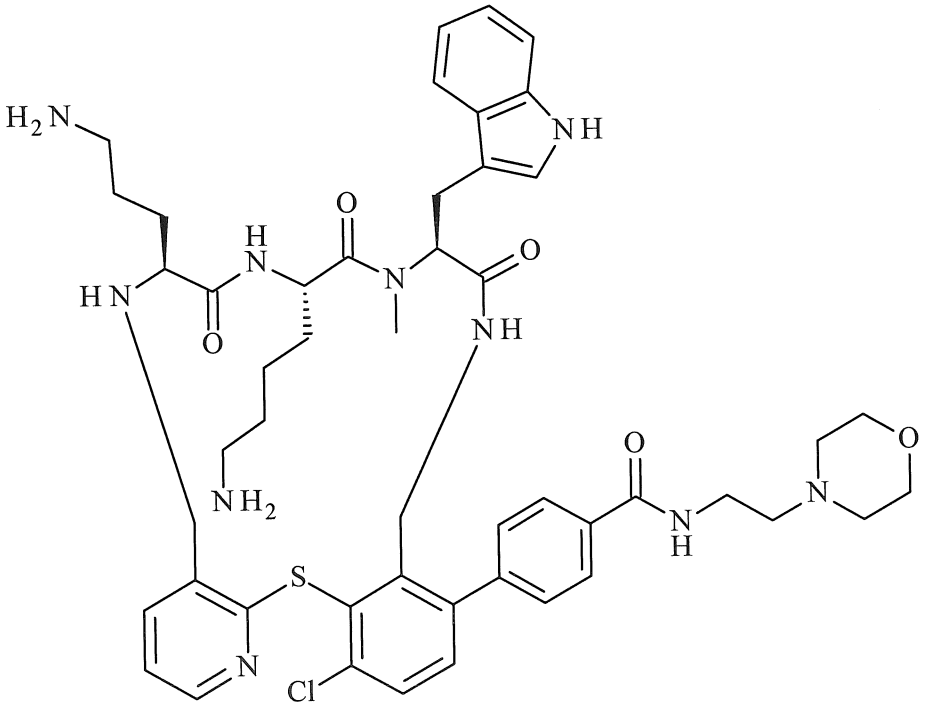
Ví dụ 248 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit [4-[2-(dimetylamino)etylcarbamoyl] phenyl]boronic ; hydroclorua

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 894,4; theo thực tế 895,3.

Ví dụ 249

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*] pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzamit



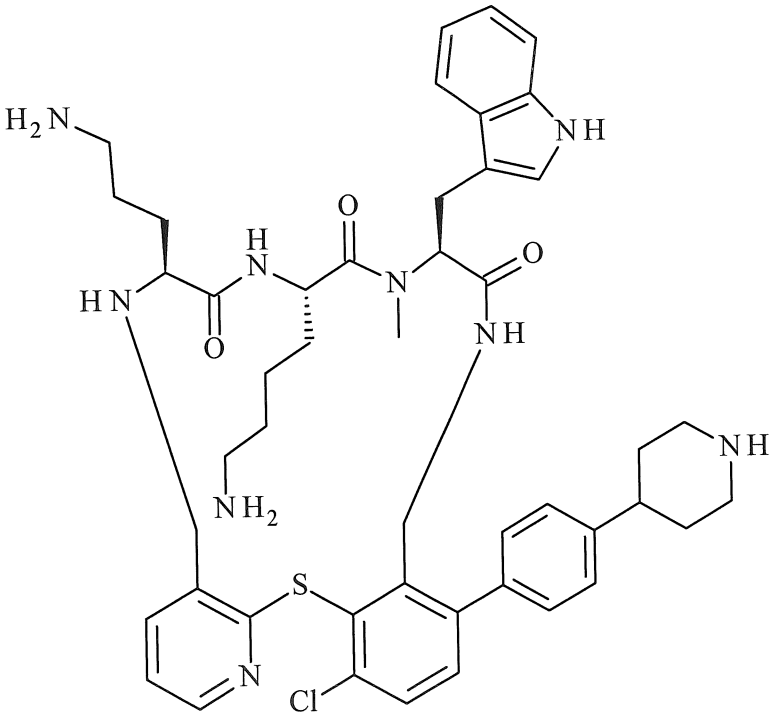
Ví dụ 249 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit [4-(2-morpholinoetylcarbamoyl) phenyl]-boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 936,4; theo thực tế 937,4.

Ví dụ 250

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(4-piperidin-4-yl-phenyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



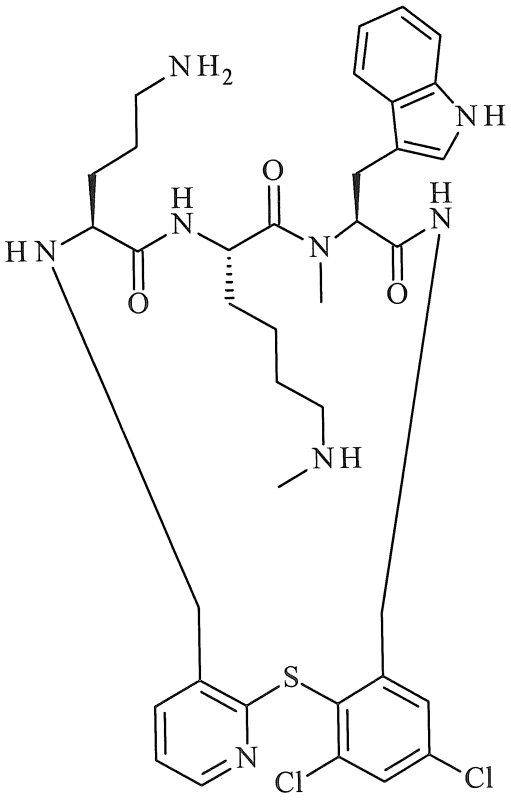
Ví dụ 250 được điều chế theo quy trình chung đối với phản ứng kết hợp Suzuki của các dẫn xuất của axit boronic đối với các chất trung gian của vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

- Chất trung gian vòng lớn: Chất trung gian 140
- Dẫn xuất của axit boronic: Axit [4-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl) phenyl]boronic

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 863,4; theo thực tế 864,4.

Ví dụ 251

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-14-(4-metylamino-butyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 251 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

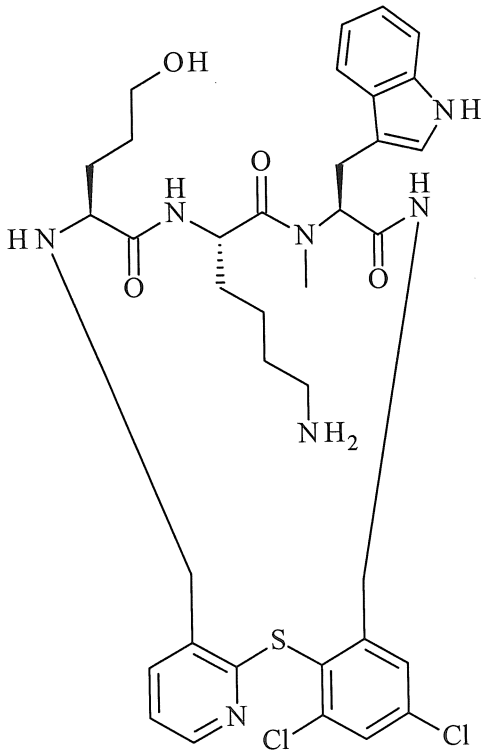
1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Axit (S)-6-(tert-Butoxycarbonyl-metyl-amino)-2-(9H-fluoren-9-ylmetoxy-carbonylamino)-hexanoic
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 753,7; theo thực tế 753,6.

Ví dụ 252

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-(3-hydroxy-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 252 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Lys(BOC)-OH,
3. Chất trung gian 141)

Phạm vi: Chất trung gian 47

TBS Loại bảo vệ

Vòng lớn được bảo vệ hoàn toàn (110 mg, 0,1 mmol, được điều chế theo các quy trình chung) được trộn với dung dịch tetrabutylamoni florua trong THF (1,0 M, 1 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn này được tinh chế bằng cột silicagel, tiếp theo là HPLC điều chế (Waters SunFire C18, 5 µm, OBD™ 30 × 100 mm; pha động: A, axetonitril và B, TFA trong nước 0,1%) để tạo ra rượu vòng lớn mong muốn (20 mg).

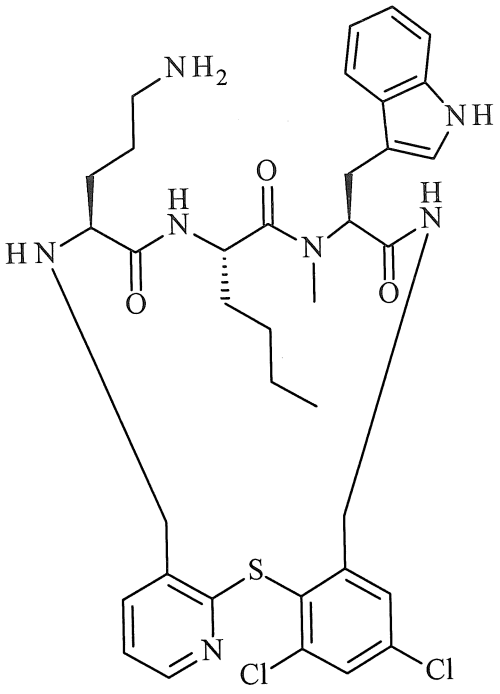
Việc loại bảo vệ nhóm BOC cuối cùng

Thêm TFA (250 µl) vào dung dịch của rượu vòng lớn thu được ở trên (20 mg, 21 µmol) trong diclometan (500 µl). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó, cô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được hấp phụ trong ~2 ml nước và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm MeCN/H_2O (v/v=1/1, 1,5 ml) và hỗn hợp này được làm đông khô để tạo ra sản phẩm cuối cùng (16 mg).

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 739,2; theo thực tế 740,3.

Ví dụ 253

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-14-butyl-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19,4,0,0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion



Ví dụ 253 được điều chế theo quy trình chung đối với việc tổng hợp vòng lớn peptit bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu sau:

1. Fmoc-NMe-L-Trp(BOC)-OH,
2. Fmoc-L-Nle-OH (Fmoc-L-norleuxin),
3. Fmoc-L-Orn(BOC)-OH.

Phạm vi: Chất trung gian 47

MS ($M+H^+$): theo lý thuyết 723,2; theo thực tế 724,3.

Ví dụ 254

Thử nghiệm tính mẫn cảm kháng vi khuẩn:
Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC)

Hoạt tính kháng vi khuẩn *in vitro* của các hợp chất đã được xác định thông qua phương pháp định lượng nồng độ ức chế tối thiểu thông qua vi môi trường lỏng được thực hiện theo hướng dẫn của the Clinical and Laboratory Standard Institute (*CLSI - M07-A9 Jan 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition, Clinical and Laboratory Standards Institue, Wayne/PA, US và* the *CLSI - M100-S24 Jan 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Approved Standard – Fourth Informational Supplement, Clinical and Laboratory Standards Institue, Wayne/PA, US*).

Dung dịch hợp chất gốc này mới được điều chế ở mức 10 x nồng độ cao nhất được yêu cầu để xác định MIC, tức là ở 1280 mg/L, bằng cách hoàn nguyên hợp chất khô trong nước:DMSO theo tỷ lệ 50:50.

Các đĩa vi chuẩn độ có 96 giếng không được xử lý bằng polystyren được sử dụng để điều chế bảng chứa dãy hợp chất được pha loãng hai lần ở hai thời điểm nồng độ thử nghiệm cuối cùng (ví dụ, nằm trong khoảng từ 64 đến 0,06 µg/ml) trong canh trường Mueller Hinton được điều chỉnh cation (CAMHB).

Chất cấy được điều chế bằng "phương pháp tạo huyền phù cụm trực tiếp". Các khuẩn lạc của *A. baumannii* ATCC19606 hoặc các thể phân lập lâm sàng được tạo huyền phù trong dung dịch muối và được điều chỉnh đến 0,5 McFarland, pha loãng 100 lần trong canh trường CAMHB và thêm vào mỗi giếng 50 µl (nồng độ cuối cùng của các tế bào bằng ~ $5x10^{(5)}$ CFU/ml và thể tích cuối cùng/giếng là 100 µl). Các đĩa vi chuẩn độ được đậy kín và được ủ ở 35 ± 2°C.

Các giá trị MIC được đọc sau 20 giờ ủ và được ghi lại dưới dạng nồng độ thấp nhất của vi khuẩn mà ức chế trên hoặc bằng 80% sự phát triển của sinh vật như được phát hiện

bằng mắt thường và bằng cách sử dụng thiết bị đọc mật độ quang của đĩa vi chuẩn độ (OD 600 nm).

Các bảng 2, 3, 4 và 5 đưa ra nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) tính theo microgam cho mỗi mililit của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng *A. baumannii* ATCC19606 (các bảng 2, 3, 4 và 5).

Các hợp chất cụ thể của sáng chế thể hiện MIC (ATCC19606) ≤ 64 µg/ml.

Các hợp chất cụ thể hơn của sáng chế thể hiện MIC (ATCC19606) ≤ 16 µg/ml.

Các hợp chất cụ thể nhất của sáng chế thể hiện MIC (ATCC19606) ≤ 2 µg/ml.

Ví dụ 255

Thử nghiệm tính mẫn cảm kháng vi khuẩn:
Xác định nồng độ ức chế sự phát triển 50% (50% Growth Inhibitory Concentration - IC_{50})

Hoạt tính kháng vi khuẩn *in vitro* của các hợp chất theo cách khác được xác định theo quy trình sau:

Thử nghiệm này sử dụng canh trường thử nghiệm Iso-Sensitest 10 điểm để xác định một cách định lượng hoạt tính *in vitro* của các hợp chất kháng chủng A. *baumannii* ATCC 17978.

Các hợp chất gốc trong DMSO được pha loãng hai lần theo dãy (ví dụ, nằm trong khoảng từ 50 đến 0,097 µM nồng độ cuối cùng) trong các đĩa vi chuẩn độ có 384 giếng và được ủ với 49 µl huyền phù vi khuẩn trong môi trường Iso-Sensitest để có nồng độ tế bào cuối cùng bằng ~ $5x10^{(5)}$ CFU/ml trong thể tích cuối cùng/giếng của 50 ul/giếng. Các đĩa vi chuẩn độ được ủ ở 35 ± 2°C.

Sự phát triển tế bào vi khuẩn được xác định bằng cách đo mật độ quang ở λ=600nm mỗi lần 20 phút trong khoảng thời gian là 16 giờ.

Sự ức chế phát triển được tính toán trong quá trình phát triển theo loga của các tế bào vi khuẩn cùng với việc xác định nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) và 90% (IC_{90}) của sự phát triển.

Các bảng 3, 4 và 5 đưa ra nồng độ ức chế sự phát triển là 50% (IC50) theo milimol cho mỗi lít của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng A. baumannii ATCC17978.

Các hợp chất cụ thể của sáng chế thể hiện IC_{50} (ATCC17978) ≤ 10 µmol/l.

Các hợp chất cụ thể hơn của sáng chế thể hiện IC_{50} (ATCC17978) ≤ 1 µmol/l.

Các hợp chất cụ thể nhất của sáng chế thể hiện IC_{50} (ATCC17978) ≤ 0,5 µmol/l.

Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]	Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]	Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]
1	4	29	2	56	16
2	4	30	2	57	0,5
3	16	31	1	58	0,5
4	1	32	2	59	0,5
5	32	33	1	60	2
6	2	34	16	61	4
7	0,5	35	8	62	0,12
8	0,5	36	1	63	32
9	16	37	2	64	32
10	2	38	0,5	65	32
11	0,5	39	0,5	66	0,5
12	0,5	40	0,5	67	0,12
13	2	41	0,5	68	0,5
14	1	42	1	69	4
15	32	43	1	70	2
16	32	44	0,5	71	0,5
17	32	45	0,5	72	64
18	16	46	1	73	1
19	16	47	4	74	0,25
20	2	48	2	75	0,12

21	1		49	0,5		76	0,12
22	32		50	0,25		77	0,5
23	0,5		51	4		78	0,25
24	1		52	0,5		79	0,25
25	1		53	1		80	0,12
26	1		54	1		81	1
27	2		55	0,5		82	4
28	2						

Bảng 2. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) tính theo microgam cho mỗi mililit của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng *A. baumannii* ATCC19606.

Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]		Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]	IC50 ATCC17978 [µmol/l]
83	0,5		117		8,1
84	0,12		118	0,5	
85	0,5		119	4	
86	16		120	0,5	
87	8		121	2	
88	0,25		122	1	
89	0,12		123	1	
90	0,25		124		34,9
91	0,5		125		23,3
92	0,5		126		30,3
93	16		127	16	
94	1		128	2	
95	8		129	0,25	
96	4		130	1	
97	0,12		131	0,25	
98	0,12		132		17
99	4		133		0,1

100	2	134	2	
101	32	135		0,2
102	0,5	136		0,6
103	0,25	137	32	
104	2	138	0,5	
105	1	139	2	
106	2	140		0,6
107	8	141		1,3
108	16	142		<0,4
109	2	143		<0,4
110	0,5	144	1	
111	1	145	4	
112	0,5	146	1	
113	2	147	0,12	
114	32	148	8	
115	2	149	1	
116	8	150	1	

Bảng 3. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) tính theo microgam cho mỗi mililit của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng *A. baumannii* ATCC19606 và nồng độ ức chế sự phát triển là 50% (IC50) theo milimol cho mỗi lít của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng A. baumannii ATCC17978.

Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]	IC50 ATCC17978 [µmol/l]	Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]	IC50 ATCC17978 [µmol/l]
151		0,2	185	0,5	
152		<0,39	186	0,5	
153		<0,39	187	2	
154	2		188	2	
155		2,7	189	4	

156	1	
157	16	
158		<0,39
159		<0,39
160	4	
161		6,8
162	0,5	
163	4	
164	0,25	
165	4	
166	0,5	
167	32	
168		<0,4
169	4	
170	0,5	
171	0,5	
172	0,5	
173	2	
174	16	
175	2	
176		5,1
177	1	
178	32	
179	32	
180	1	
181	0,25	
182	0,5	
183	0,25	
184	2	

190	0,12	
191	0,12	
192	64	
193	64	
194		3,3
195		3
196		0,1
197		0,2
198		0,3
199	1	
200	0,12	
201		0,4
202	0,12	
203	1	
204	64	
205	16	
206		1,4
207		9
208		12,5
209	0,25	
210	16	
211	16	
212	32	
213	2	
214	0,25	
215		2
216		0,7
217		1
218		2

Bảng 4. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) tính theo microgam cho mỗi mililit của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng *A. baumannii* ATCC19606 và nồng độ ức chế sự phát triển là 50% (IC50) theo milimol cho mỗi lít của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng A. baumannii ATCC17978.

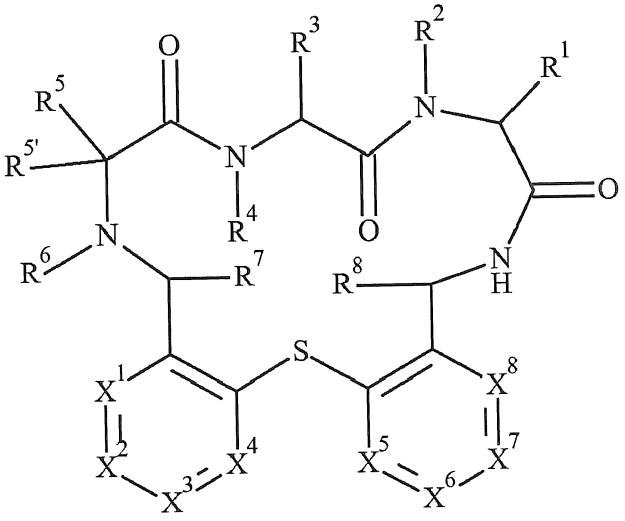
Ví dụ	ATCC19606 MIC [µg/ml]	IC50 ATCC17978 [µmol/l]
219		0,6
220		5,8
221	0,25	
222	0,12	
223	1	
224	0,12	
225	0,12	
227	4	
228	0,12	
229	1	
230	0,12	
231	1	
232	1	
233	0,25	
234	2	
235	0,5	
236		3,2
237		0,8
238		5,6
239		<1
240		<0,1
241		<0,2
242		<0,2

243		<0,1
244		<0,4
245		<0,1
246		<0,1
247		<0,1
248		<0,1
249		<0,1
250		<0,1
251		<0,1
252		0,5
253		4,2
226		0,9

Bảng 5. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) tính theo microgam cho mỗi mililit của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng A. *baumannii* ATCC19606 và nồng độ ức chế sự phát triển là 50% (IC50) theo milimol cho mỗi lít của các hợp chất theo sáng chế thu được kháng chủng A. baumannii ATCC17978.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

X^1 là C-L^1-R^{11} hoặc N,

X^2 là C-L^2-R^{12} hoặc N,

X^3 là C-L^3-R^{13} hoặc N,

X^4 là C-L^4-R^{14} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

X^5 là C-L^5-R^{15} hoặc N,

X^6 là C-L^6-R^{16} hoặc N,

X^7 là C-L^7R^{17} hoặc N,

X^8 là C-L^8-R^{18} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^5, X^6, X^7 và X^8 là N;

R^1 là -$(CH_2)_m$-heteroaryl hoặc -$(CH_2)_m$-heteroxycloalkyl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^2, R^4 và R^6 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^3 là -C_{1-7}-alkyl, -$(CH_2)_n$-$NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_n$-$C(O)NR^{20}R^{21}$ hoặc -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_q$-$NR^{20}R^{21}$;

R^5 là hydro, C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, -$(CH_2)_o$-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-C(O)-$NR^{22}R^{23}$,
-$(CH_2)_o$-O-$(CH_2)_q$-$NR^{20}R^{21}$, -$(CH_2)_o$-NH-C(NH)-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-NH-C(O)-$NR^{22}R^{23}$,
-$(CH_2)_o$-NH-C(O)-OR^{26}, -$(CH_2)_o$-C_{3-7}-xycloalkyl, -$(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl,-$(CH_2)_o$-heteroaryl, -$(CH_2)_o$-aryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl tùy ý được thế bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl;

$R^{5'}$ là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^7 và R^8 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} và R^{16} được chọn riêng từ hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, -$B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl (-C≡C-CH_2-O-benzyl), C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

R^{17} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, -$NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, $B(OH)_2$, benzyloxy-prop-1-ynyl, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một -$NR^{24}R^{25}$, trong đó aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, -$NR^{24}R^{25}$, -SO_2-C_{1-7}-alkyl, -SO_2-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

R^{18} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-hydroxyalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-NR^{24}R^{25}$, $-CO-NH-(CH_2)_r-OH$, $-CO-NH-(CH_2)_r$-heteroxycloalkyl, -CO-OH, $-O-C_{1-7}$-hydroxyalkyl, $-O-(CH_2)_r-CO-OH$, $-SO_2-C_{1-7}$-alkyl, $-SO_2-NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, -O-heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{20} và R^{22} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và $-C(=NH)-NH_2$;

mỗi R^{21} và R^{23} được chọn riêng từ hydro và C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{24} và R^{25} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{26} là hydro, C_{1-7}-alkyl hoặc benzyl;

mỗi L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7 và L^8 được chọn riêng từ liên kết đơn, -C(O)-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_p-$, -CH=CH- và -C≡C-;

m bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

n bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

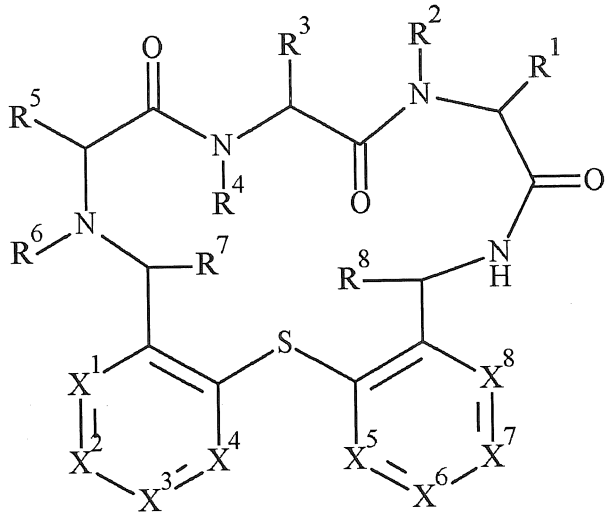
p bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

q bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

r bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức cấu trúc (I'):



(I')

trong đó:

X^1 là C-L^1-R^{11} hoặc N,

X^2 là C-L^2-R^{12} hoặc N,

X^3 là C-L^3-R^{13} hoặc N,

X^4 là C-L^4-R^{14} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

X^5 là C-L^5-R^{15} hoặc N,

X^6 là C-L^6-R^{16} hoặc N,

X^7 là C-L^7 R^{17} hoặc N,

X^8 là C-L^8-R^{18} hoặc N, với điều kiện là không quá ba trong số X^5, X^6, X^7 và X^8 là N;

R^1 là -$(CH_2)_m$-heteroaryl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^2, R^4 và R^6 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^3 là -$(CH_2)_n$-$NR^{20}R^{21}$;

R^5 là C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, -$(CH_2)_o$-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-C(O)-$NR^{22}R^{23}$,-$(CH_2)_o$-NH-C(O)-$NR^{22}R^{23}$, -$(CH_2)_o$-C_{3-7}-xycloalkyl, -$(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl,-$(CH_2)_o$-heteroaryl, -$(CH_2)_o$-aryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl tùy ý được thế bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^7 và R^8 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} và R^{18} được chọn riêng từ hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, -$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl;

mỗi R^{20} và R^{22} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và -C(=NH)-NH_2;

mỗi R^{21} và R^{23} được chọn riêng từ hydro và C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{24} và R^{25} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

mỗi L^1, L^2, L^3, L^4, L^5, L^6, L^7 và L^8 được chọn riêng từ liên kết đơn, -C(O)-, -SO_2-, -$(CH_2)_p$-, -CH=CH- và -C≡C-;

mỗi m, n, o và p được chọn riêng từ 1, 2, 3 và 4;

hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

X^1 là CR^{11} hoặc N,

X^2 là CR^{12} hoặc N,

X^3 là CR^{13} hoặc N,

X^4 là CR^{14} hoặc N, với điều kiện là không quá hai trong số X^1, X^2, X^3 và X^4 là N;

X^5 là CR^{15} hoặc N,

X^6 là CR^{16} hoặc N,

X^7 là CR^{17} hoặc N,

X^8 là CR^{18} hoặc N, với điều kiện là không quá hai trong số X^5, X^6, X^7 và X^8 là N;

R^1 là $-(CH_2)_m$-heteroaryl hoặc $-(CH_2)_m$-heteroxycloalkyl; trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl không no một phần;

mỗi R^2, R^4 và R^6 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^3 là $-C_{1-7}$-alkyl, $-(CH_2)_n-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^{20}R^{21}$ hoặc $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$;

R^5 là hydro, C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl, $-(CH_2)_o$-heteroaryl, $-(CH_2)_o$-aryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl tùy ý được thế bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl;

mỗi R^7 và R^8 được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và C_{1-7}-alkoxy;

mỗi R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} và R^{16} được chọn riêng từ hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, $-B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

R^{17} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, haloC_{1-7}-alkoxy, $-B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl,

trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một $-NR^{24}R^{25}$, trong đó aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, $-SO_2$-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

R^{18} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-hydroxyalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{21}$, C_{3-7}-xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl, trong đó aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl C_{1-7}-haloalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-($CH_2)_r$-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-($CH_2)_r$-OH,-CO-NH-$(CH_2)_r$-heteroxycloalkyl, -CO-OH, -O-C_{1-7}-hydroxyalkyl, -O-$(CH_2)_r$-CO-OH, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, $-SO_2$-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, -O-heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

mỗi R^{20} và R^{22} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl và $-C(=NH)-NH_2$;

mỗi R^{21} và R^{23} được chọn riêng từ hydro và C_{1-7}-alkyl;

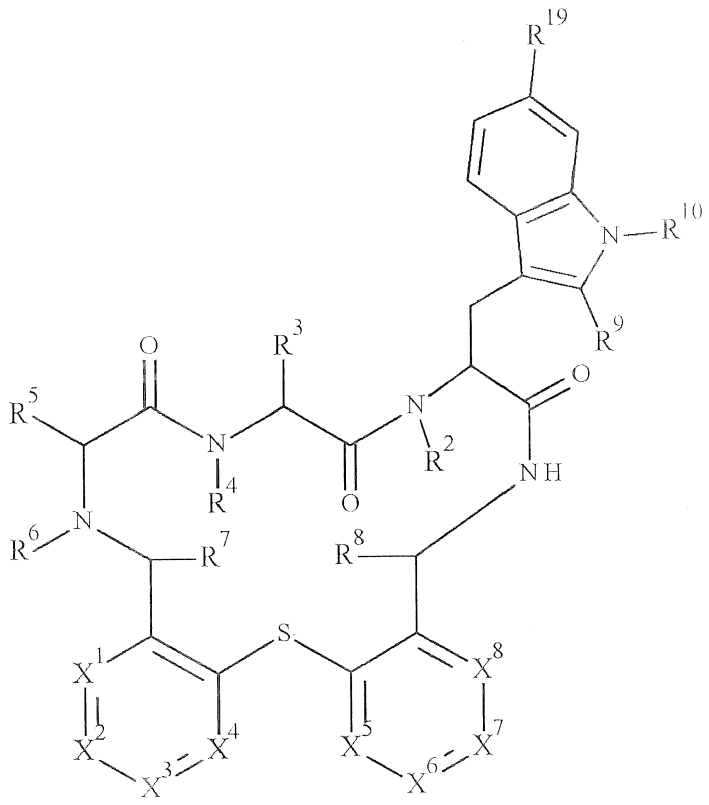
mỗi R^{24} và R^{25} được chọn riêng từ hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{26} là hydro, C_{1-7}-alkyl hoặc benzyl;

mỗi m, n, o, p, q và r được chọn riêng từ 1, 2, 3 và 4;

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức cấu trúc (Ia):



(Ia)

trong đó:

X^1 đến X^8, và R^2 đến R^8 là như được xác định trong bản mô tả này;

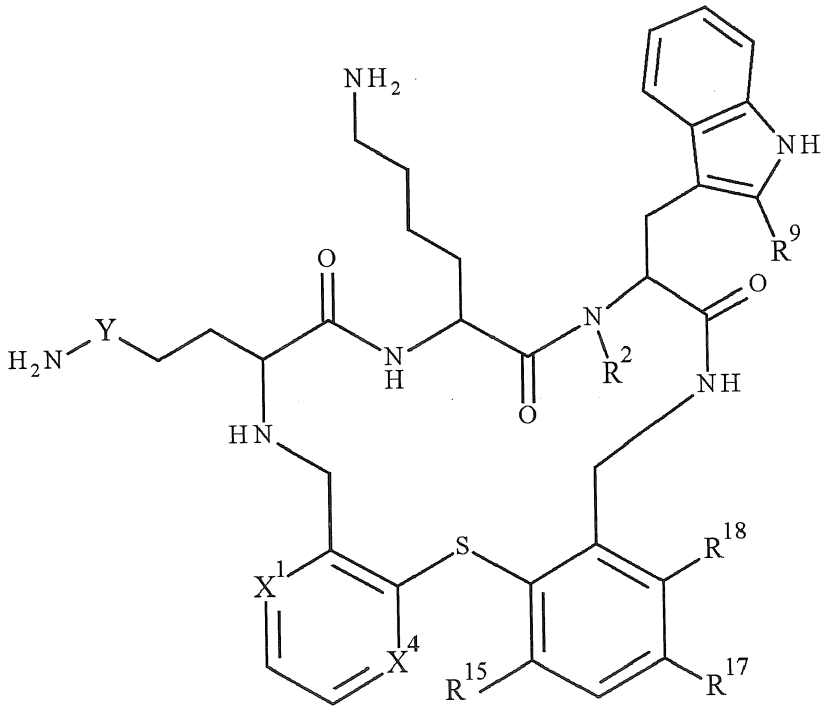
R^9 là hydro, halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy và C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{10} là hydro, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, hoặc C_{3-7}-xycloalkyl;

R^{19} là hydro, halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy, C_{1-7}-haloalkoxy và C_{3-7}-xycloalkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

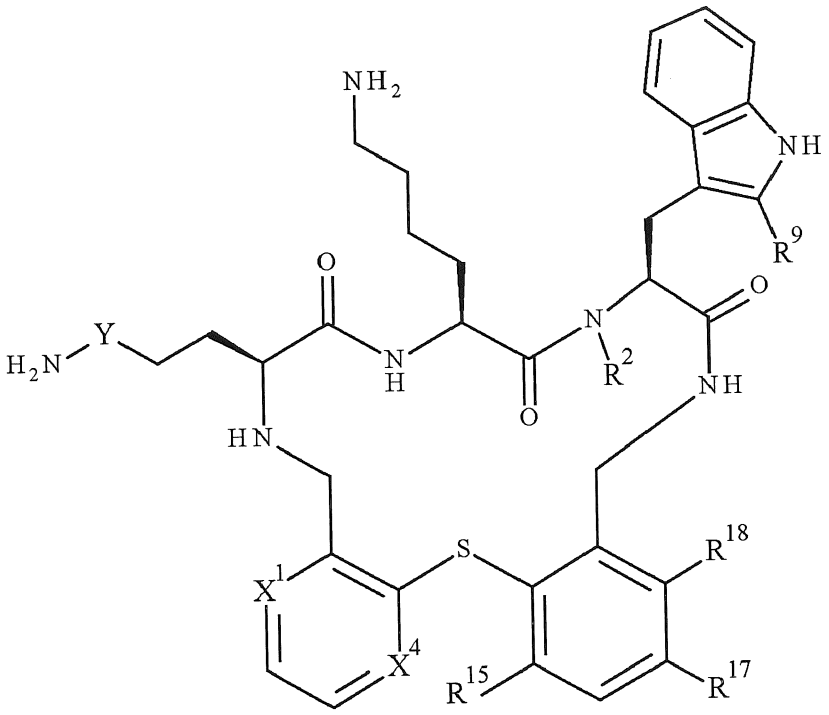
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất có công thức cấu trúc (Ib):



(Ib)

trong đó X^1, X^4, R^2, R^{15}, R^{17}, R^{18} và R^9 là như được xác định trong bản mô tả này và Y là $-CH_2-$ hoặc -CO-; hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất có công thức cấu trúc (Ic):



(Ic)

trong đó X^1, X^4, R^2, R^{15}, R^{17}, R^{18} và R^9 là như được xác định trong bản mô tả này và Y là $-CH_2-$ hoặc -CO-; hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó X^6 là N.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là $-(CH_2)_m$-heteroaryl hoặc $-(CH_2)_m$- heteroxycloalkyl, trong đó heteroaryl là một vòng hoặc hai vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{3-7}-xycloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl không no một phần.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R^3 là butyl, 3-amino-propyl, 4-amino-butyl, 4-metylamino-butyl, propionamit hoặc 2-amino-etoxymetyl;

R^4 là hydro;

R^5 là hydro, C_{1-7}-alkyl, hydroxy-C_{1-7}-alkyl, $-(CH_2)_o-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-C(O)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_q-NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(NH)-NR^{22}R^{23}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-NR^{22}R^{21}$, $-(CH_2)_o-NH-C(O)-OR^{26}$, $-(CH_2)_o$-heteroxycloalkyl, $-(CH_2)_o$-heteroaryl, $-(CH_2)_o$-aryl, trong đó heteroxycloalkyl, heteroaryl và aryl tùy ý được thế bằng halo, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl; và trong đó o, q, R^{20}-R^{23} và R^{26} là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

R^6 là hydro hoặc metyl;

R^7 là hydro hoặc metyl;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{11} là hydro hoặc halo;

R^{12} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, aryl hoặc heteroaryl;

R^{13} là hydro, halo hoặc aryl

R^{14} là hydro;

R^{15} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl, halo-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một C_{1-7}-haloalkyl hoặc C_{1-7}-alkoxy;

R^{16} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl, halo-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl hoặc aryl;

R^{17} là hydro, halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-haloalkyl, $-NR^{24}R^{25}$, C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, $-B(OH)_2$, benzyloxy-propynyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một amino, trong đó aryl tùy ý được thế bằng một halo, xyano, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, hoặc $-SO_2$-$NR^{24}R^{25}$; và trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ danh sách gồm halogen, xyano, C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-hydroxyalkyl, hydroxy, C_{1-7}-alkoxy, $-NR^{24}R^{25}$, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế bằng C_{1-7}-alkyl;

R^{18} là hydro, halogen, C_{1-7}-haloalkyl, $-NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ danh sách gồm C_{1-7}-alkyl-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-$(CH_2)_r$-$NR^{24}R^{25}$, -CO-NH-$(CH_2)_r$-OH, -CO-NH-$(CH_2)_r$-heteroxycloalkyl, -CO-OH, -O-C_{1-7}-hydroxyalkyl, -O-$(CH_2)_r$-CO-OH, $-SO_2$-C_{1-7}-alkyl, $-SO_2$-$NR^{24}R^{25}$, heteroxycloalkyl, và -O-heteroxycloalkyl, và trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-7}-alkyl, amino và hydroxy; và

R^{20} là hydro hoặc metyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $R^{5'}$ là hydro hoặc metyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó R^9 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl.

13. Hợp chất theo điểm 5 hoặc 6, trong đó R^{10} là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl.

14. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^{19} là hydro hoặc halo.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^{21} là hydro;

R^{22} là hydro, C_{1-7}-alkyl hoặc -C(=NH)-NH_2;

R^{23} là hydro;

R^{24} là hydro;

R^{25} là hydro;

R^{26} là hydro, metyl hoặc benzyl;

m bằng 1;

n bằng 1, 3 hoặc 4;

o bằng 0, 1, 3 hoặc 4;

p bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

q bằng 2; và

r bằng 1 hoặc 2.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

X^1 là CR^{11};

X^2 là CR^{12};

X^3 là CR^{13};

X^4 là N;

X^5 là CR^{15};

X^6 là CR^{16} hoặc X^6 là N;

R^1 là -$(CH_2)_m$-indolyl, trong đó indolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^2 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^3 là 3-amino-propyl hoặc 4-amino-butyl;

R^4 là hydro;

R^5 là -$(CH_2)_o$-$NR^{22}R^{23}$ hoặc piperidinyl;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{10} là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{11} là hydro hoặc halo;

R^{12} là hydro hoặc halo;

R^{13} là hydro;

R^{14} là hydro;

R^{15} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl hoặc halo-C_{1-7}-alkyl;

R^{16} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl hoặc halo-C_{1-7}-alkyl;

R^{17} là hydro, halo, C_{1-7}-alkyl, halo-C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-alkoxy hoặc aryl;

R^{18} là hydro, halo hoặc halo-C_{1-7}-alkyl;

R^{19} là hydro hoặc halo;

R^{20} là hydro;

R^{21} là hydro;

R^{22} là hydro, C_{1-7}-alkyl và -C(=NH)-NH_2;

R^{23} là hydro;

m bằng 1;

n bằng 3 hoặc 4; và

o bằng 1, 3 hoặc 4;

hoặc muối dược dụng của nó.

17. Hợp chất có công thức (Ia) theo điểm 4, trong đó:

X^1 là CH hoặc C-halo;

X^2 là CH hoặc C-halo;

X^3 là CH;

X^4 là CH hoặc N;

X^5 là CH , C-halo, C-C_{1-7}-alkyl hoặc C-C_{1-7}-haloalkyl;

X^6 là N, CH, C-halo, C-C_{1-7}-alkyl hoặc C-C_{1-7}-haloalkyl;

X^7 là CH , C-halo, C-C_{1-7}-alkyl, C-C_{1-7}-haloalkyl, C-C_{1-7}-alkoxy hoặc C-aryl;

X^8 là CH , C-halo hoặc C-C_{1-7}-haloalkyl;

R^1 là indolylmetyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ clo

và metyl;

R^2 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^3 là 3-amino-propyl hoặc 4-amino-butyl;

R^4 là hydro;

R^5 là 3-amino-propyl, 4-metylamino-butyl, guanidinyl-metyl hoặc piperidinyl;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^8 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{10} là hydro hoặc C_{1-7}-alkyl;

R^{19} là hydro hoặc halo;

hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15,18-Bis-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-18-piperidin-4-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

N-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23 -hexaen-11-ylmetyl]-guanidin;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-5-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-5,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-5-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(6-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(6-clo-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-metyl-12-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(6-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(6-clo-1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-9,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6,7-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-7-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,7-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-7-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-7-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,7-diflo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,145,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-22-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,23-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diflo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-13-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-18-(4-metylamino-butyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-metoxy-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16,25-dimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-clo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3 -ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,13-dimetyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3 -ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(9S,12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-9,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-metoxy-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-flo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-4,13-dimetyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-etyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,145,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-tert-butyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-metoxy-13-metyl-12-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-6-isopropyl-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3 -ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-16-etyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-25-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-(3-metyl-3H-imidazol-4-ylmetyl)-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-pyridin-3-ylmetyl-23-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-25-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-bromo-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22-bromo-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23,25-bis-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-morpholin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11,16-dimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11-isopropyl-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-hydroxymetyl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15, 18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11-isobutyl-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23--hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-((S)-1-hydroxy-etyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-11,11,16-trimetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-naphtalen-2-ylmetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(6-amino-pyridin-3-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaazatrixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaazatrixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-l(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-7,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-11-naphtalen-1-ylmetyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-[2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-4-yl]-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

Axit {(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-13-[(1H-indol-3-yl)metyl]-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydropyrido[2,3-b][1,5,8,11,14]benzothiatetraazaxycloheptadexin-18-yl}boronic;

(12S,15S,18S)-15-(3-amino-propyl)-18-biphenyl-4-ylmetyl-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-19-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(2-amino-etoxymetyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-11,14-Bis-(2-amino-etoxymetyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(2-amino-etoxymetyl)-11-(3-amino-propyl)--25-clo-17-(1H-indol-3 -ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-triflometyl-2-thia-5,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11R,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-24-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

2-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-axetamit;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-4-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrolidin-1-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(5-flo-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-quinolin-2-ylmetyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15,18-Bis-(3-amino-propyl)-4,6-diclo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23 exaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(5-clo-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(2,3-dihydro-1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-triflometyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-morpholin-4-yl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

benzyl este cửa axit {3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propyarbamic;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-6-(2-clo-phenyl)-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-pyridin-3-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-pyridin-4-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrazin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-morpholin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23 -pyridazin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyridin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15-18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-6-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-1,4-diclo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p] [1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-3-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-12-metyl-18-(triflometyl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b] pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-1-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-clo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p] [1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

3-[(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-25-triflometyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-14-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-pyridin-2-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-clo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(6-dimetylamino-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-5-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-23-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(3-amino-pyrolidin-1-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-5-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(6-metylpyridin-3-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-3-clo-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-ylmetyl]-ure;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-23-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-clo-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2-flo-pyridin-4-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-23-phenyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(3,5-dimetyl-isoxazol-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(2-oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]hept-5-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-phenyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-9-metyl-2-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-9-metyl-4-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,4-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(pyridin-3-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(pyridin-4-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-1-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-metyl-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo [b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-bromo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo [b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(5-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(8S,11S,14S)-8-((1H-Indol-3-yl)metyl)-11-(4-aminobutyl)-14-(3-aminopropyl)-4-clo-9-metyl-1-morpholino-5,6,8,9,11,12,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[4,3-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-7,10,13(14H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-22-pyridin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-20-clo-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydro-12-metyl-13-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-18-[2-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-pyridinyl]pyrido[2,3-b][1,5,8,11,14] benzothiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-morpholino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-(2-metoxypyridin-4-yl)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:4',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-23-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-23-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-23-pyridin-3-yl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(2,6-diflo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*] pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-N-metyl-propionamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-yl]-benzonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(2-metyl-pyridin-4-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-pyrimidin-4-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-yl]-benzensulfonamit;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-(2-metylpyridin-4-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(51-1)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-23-(4-aminometyl-phenyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-18-(2-metoxypyridin-4-yl)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-18-morpholino-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:2',3'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-24-bromo-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

(12S,15S,18S)-15-(4-amino-butyl)-18-(3-amino-propyl)-4-clo-12-(1H-indol-3-ylmetyl)-13-metyl-24-phenyl-2-thia-10,13,16,19-tetraaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-11,14,17-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-22-pyridin-3-yl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-23-(2-amino-pyridin-4-yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-benzensulfonamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-22-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-3-flo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-imidazol-1-yl-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3 -amino-propyl)-22-(6-amino-pyridin-3 -yl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-23-yl]-pyridin-2-carbonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-12,15,18-trion;

3-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-25-clo-22-(2-flo-pyridin-4-yl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-11-yl]-propionamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-23-(1H-pyrrol-3-yl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-carbonitril;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-23-(4-metansulfonyl-phenyl)-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-16-metyl-17-(2-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-23-yl]-benzensulfonamit;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-3-bromo-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-17-(dimetylamino)-12-metyl-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

(7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-aminobutyl)-7-(3-aminopropyl)-12-metyl-17-(pyridin-3-yl)-6,7,9,10,12,13,15,16-octahydrodipyrido[2,3-b:3',4'-p][1,5,8,11,14] thiatetraazaxycloheptadexin-8,11,14(5H)-trion;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-benzoic;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-22-[4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-phenyl]-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

Axit {4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-phenoxy}-axetic;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22-(4-aminometyl-phenyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-22-[3-(2-amino-etyl)-phenyl]-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,2-hexaen-12,15,18-trion;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-benzensulfonamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-hydroxy-etyl)-benzamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-dimetylamino-etyl)-benzamit;

4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-N-(2-morpholin-4-yl-etyl)-benzamit;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-22-(4-piperidin-4-yl-phenyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-14-(4-metylamino-butyl)-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo [19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-23,25-diclo-11-(3-hydroxy-propyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

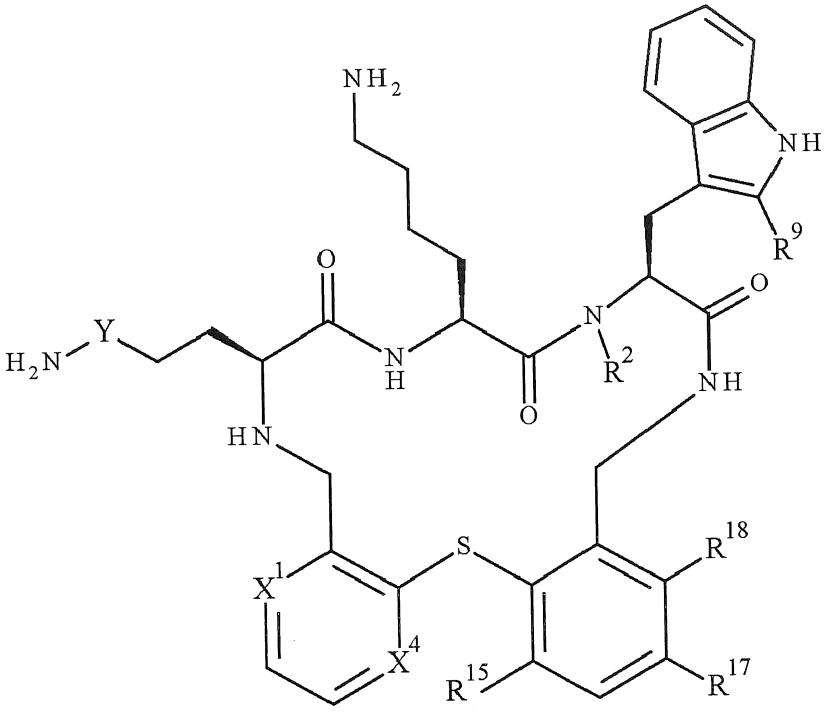
(11S,14S,17S)-11-(3-amino-propyl)-14-butyl-23,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion;

và muối dược dụng của nó.

19. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacoza-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-benzoic

hoặc muối dược dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất có công thức cấu trúc (Ic):



(Ic)

trong đó:

X^1 là CH;

X^4 là N hoặc CH;

R^2 là metyl hoặc etyl;

R^9 là hydro;

R^{15} là hydro;

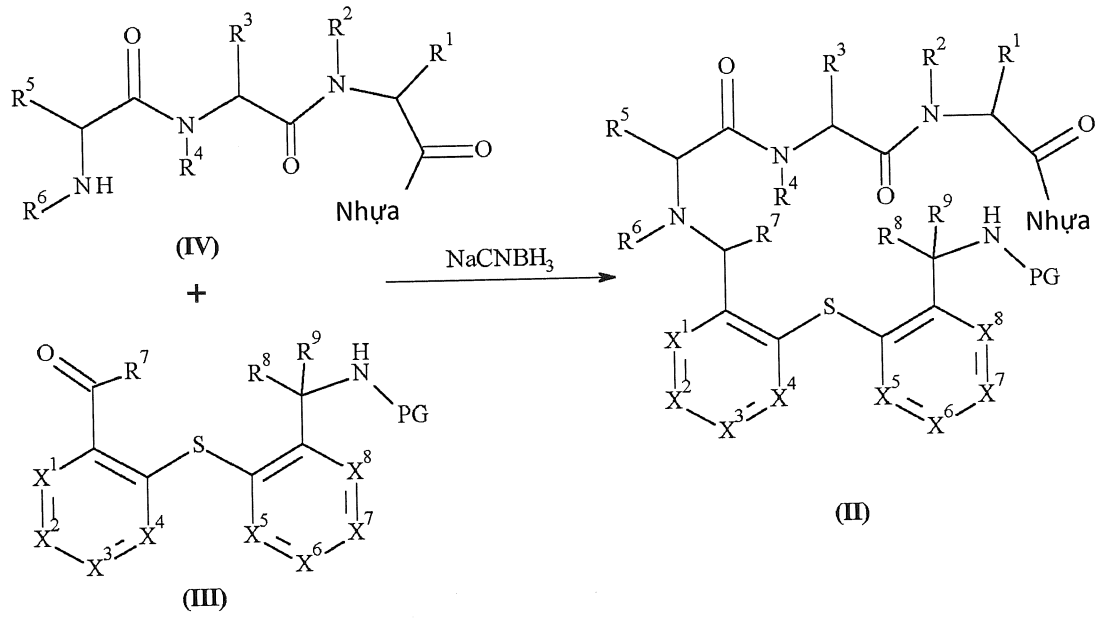
R^{17} là hydro;

R^{18} là hydro, clo, CF_3, phenyl hoặc pyridinyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ danh sách gồm -CO-OH, -O-CH_2-CO-OH, -SO_2-metyl, -SO_2-NH_2, và -SO_2-NH(hydroxyetyl), và trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ amino và hydroxy; và

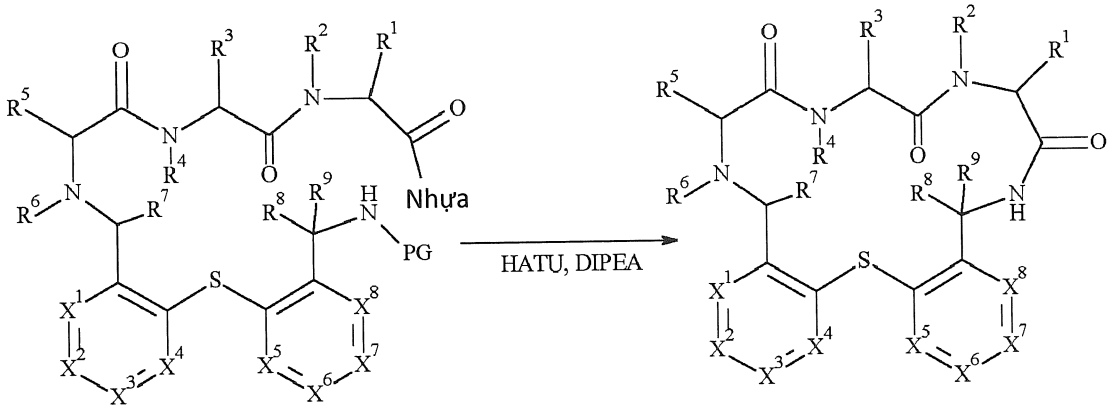
Y là -CH_2- hoặc -CO-; hoặc muối dược dụng của nó.

21. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, quy trình này bao gồm các bước:

a) cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với hợp chất có công thức (IV) bằng cách sử dụng natri xyanobohydrua ($NaCNBH_3$) để tạo ra hợp chất có công thức (II);



b) phân giải nhóm bảo vệ (PG) và nhựa ra khỏi hợp chất có công thức (II);



(II) (I) c)

tiếp theo đóng vòng hợp chất đã được phân giải có công thức (II) bằng cách sử dụng HATU và bazơ Hünig.

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.