



(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)



1-0047472

(51)^{2020.01} A61K 38/05; C07K 5/093; C07K 5/09; (13) B
A61K 38/06; C07K 5/068

(21) 1-2020-05973

(22) 23/04/2019

(86) PCT/EP2019/060272 23/04/2019

(87) WO 2019/206853 31/10/2019

(30) PCT/CN2018/084131 23/04/2018 CN

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/03/2021 396A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

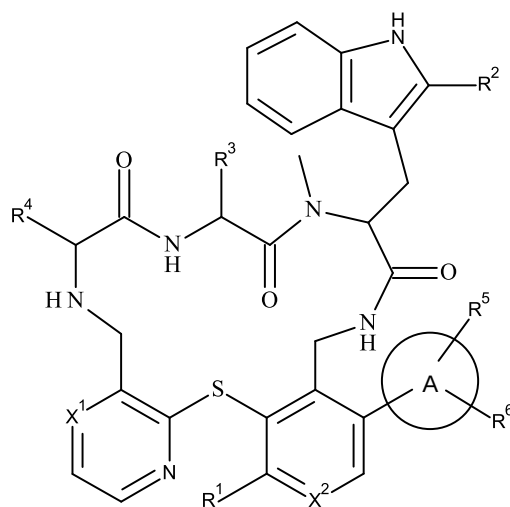
(72) BLEICHER, Konrad (DE); CHEANG, Daniella (DE); DI GIORGIO, Patrick (IT);
HU, Taishan (CN); JENNY, Christian (CH); MATTEI, Patrizio (CH); SCHMITZ,
Petra (DE); STOLL, Theodor (CH).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT VÒNG LỚN PEPTIT KHÁNG ACINETOBACTER BAUMANNII VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-05973

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)



(I)

trong đó X¹, X², R¹ đến R⁶ và A như được mô tả ở đây, cũng như muối được
dùng của chúng. Sáng chế còn đề cập đến việc sản xuất các hợp chất có công
thức (I) và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất có hoạt tính kháng vi khuẩn, cụ thể là kháng vi khuẩn Gram âm như *Acinetobacter baumannii*, quy trình sản xuất các hợp chất này, được phẩm chứa chúng và việc sử dụng chúng làm thuốc để điều trị các bệnh và nhiễm trùng do vi khuẩn gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Acinetobacter baumannii là vi khuẩn Gram âm, hiếu khí, không lên men được thừa nhận trong những thập kỷ qua là mầm bệnh gây chú ý với các lựa chọn điều trị rất hạn chế.

A. baumannii được coi là mối đe dọa nghiêm trọng bởi Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh của Mỹ và thuộc các mầm bệnh được gọi là mầm bệnh ‘ESKAPE’ (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacter species & E. coli*) hiện gây ra phần lớn các nhiễm trùng bệnh viện và “thoát khỏi” hoạt tính của các chất kháng sinh một cách hiệu quả.

A. baumannii thường gặp nhất trong các đơn vị điều trị tích cực và khu vực phẫu thuật, nơi mà việc sử dụng kháng sinh rộng rãi đã cho phép chọn lọc để kháng lại tất cả các loại kháng sinh đã biết và nơi mà vi khuẩn này gây ra các bệnh nhiễm trùng bao gồm nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương.

A. baumannii có khả năng đặc biệt để điều hòa tăng và thu được các yếu tố quyết định kháng và thể hiện khả năng tồn tại bền vững trong môi trường mà cho phép nó sống sót và lây lan trong môi trường bệnh viện, khiến sinh vật này trở thành nguyên nhân phổ biến của các dịch nhiễm trùng và là mầm bệnh địa phương, liên quan đến chăm sóc sức khỏe.

Do tình trạng kháng kháng sinh ngày càng tăng đối với hầu như toàn bộ các phương án điều trị sẵn có, nhiễm trùng *A. baumannii* đa kháng thuốc (MDR), đặc biệt là các nhiễm trùng gây ra bởi *A. baumannii* kháng Carbapenem, là rất khó hoặc thậm

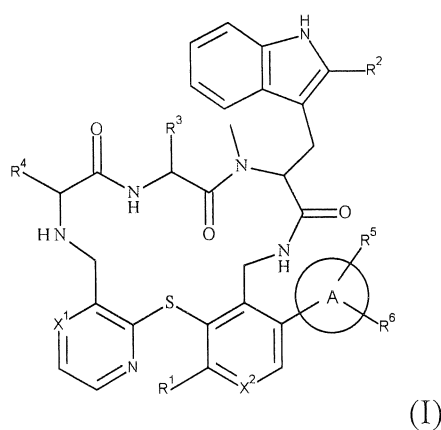
chí không thể điều trị với tỷ lệ tử vong cao cũng như tỷ lệ mắc bệnh tăng và thời gian điều trị tại đơn vị điều trị tích cực kéo dài.

Acinetobacter baumannii đã được xác định và vẫn là “ví dụ cơ bản về sự không phù hợp giữa các nhu cầu y tế chưa được đáp ứng và quy trình nghiên cứu và phát triển kháng sinh hiện nay” theo Nhóm chuyên gia đánh giá tính khả dụng của thuốc kháng vi sinh vật (AATF) của Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm của Hoa Kỳ (IDSA). Do đó, có nhu cầu cao và cần phải xác định các hợp chất phù hợp để điều trị các bệnh và nhiễm trùng gây ra bởi *Acinetobacter baumannii*.

WO2017/072062 bộc lộ các hợp chất vòng lớn peptit có hoạt tính kháng *Acinetobacter baumannii*. Tuy nhiên, vẫn còn nhu cầu cao chưa được đáp ứng đối với các hợp chất cải tiến phù hợp để điều trị các bệnh và nhiễm trùng gây ra bởi *Acinetobacter baumannii*.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



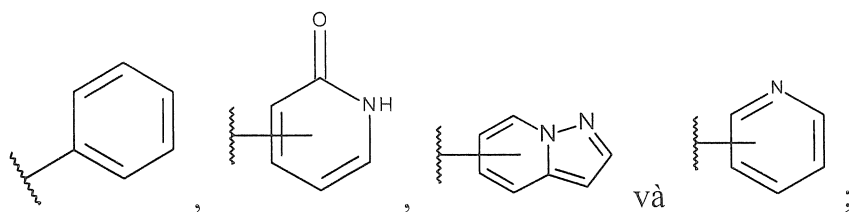
hoặc muối được dụng của chúng,

trong đó:

X¹ là CH hoặc N;

X² là CH hoặc N;

A được chọn từ nhóm bao gồm:



R^1 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-6} -alkoxy và C_{1-6} -alkyl;

R^2 là hydro hoặc C_{1-6} -alkyl;

R^3 là C_{1-6} -aminoalkyl;

R^4 là C_{1-6} -aminoalkyl hoặc carbamoyl- C_{1-6} -alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, carboxy- C_{1-6} -alkyl và carboxy- C_{2-6} -alkenyl; và

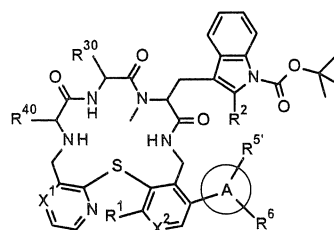
R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy và C_{1-6} -alkylsulfonyl;

với điều kiện là hợp chất có công thức (I) nói trên không phải 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*]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-benzoic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất các hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây, bao gồm bước:

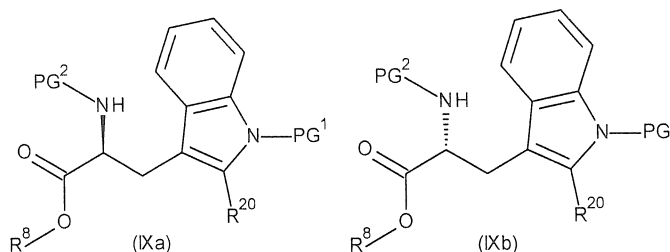
- a) cắt tất cả các nhóm bảo vệ amino, idol và carboxy có trong hợp chất có công thức (VI), trong đó R^1 , R^2 , $R^{5'}$, R^6 , R^{30} , R^{40} , X^1 và X^2 như được xác định ở đây,



(VI)

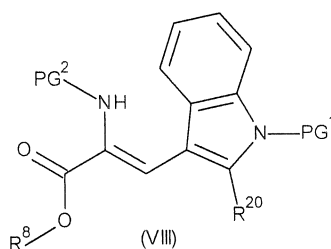
để tạo ra hợp chất có công thức (I) nói trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất các hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb), trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ phù hợp cho indol nitơ, PG² là nhóm bảo vệ amino phù hợp và mỗi R⁸ và R²⁰ độc lập là C₁₋₆-alkyl,



bao gồm:

bước hydro hóa không đối xứng hợp chất có công thức (VIII), trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ indol nitơ phù hợp, PG² là nhóm bảo vệ amino phù hợp và mỗi R⁸ và R²⁰ độc lập là C₁₋₆-alkyl, khi có mặt chất xúc tác đồng nhất



để tạo ra hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) nói trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây, có thể thu được bằng quy trình được mô tả ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sử dụng làm hoạt chất điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sử dụng làm kháng sinh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sử dụng trong

việc điều trị hoặc ngăn ngừa các nhiễm trùng và các bệnh liên quan gây ra bởi *Acinetobacter baumannii*.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các nhiễm trùng và các bệnh liên quan gây ra bởi *Acinetobacter baumannii*, phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của nó hoặc dược phẩm được mô tả ở đây cho người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của nó hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để điều trị hoặc ngăn ngừa các nhiễm trùng và các bệnh liên quan gây ra bởi *Acinetobacter baumannii*.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của nó hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa các nhiễm trùng và các bệnh liên quan gây ra bởi *Acinetobacter baumannii*.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống với nghĩa được hiểu một cách thông thường bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Mặc dù các phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và các nguyên liệu phù hợp được mô tả dưới đây.

Các dấu hiệu, số nguyên, đặc tính, hợp chất, các gốc hoặc nhóm hóa học được mô tả cùng với khía cạnh, phương án hoặc ví dụ cụ thể của sáng chế được hiểu là có thể áp dụng cho khía cạnh, phương án hoặc ví dụ khác bất kỳ được mô tả ở đây, trừ khi không phù hợp với nhau. Tất cả các dấu hiệu được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm các yêu cầu bảo hộ, tóm tắt và các hình vẽ bất kỳ kèm theo), và/hoặc tất cả các bước của phương pháp hoặc quy trình bất kỳ đã được bộc lộ như vậy, có thể được kết hợp trong tổ hợp bất kỳ, ngoại trừ các tổ hợp trong đó ít nhất một số trong số các dấu hiệu và/hoặc các bước này loại trừ lẫn nhau. Sáng chế không bị giới hạn ở các chi tiết của các phương

án bất kỳ ở trên. Sáng chế mở rộng tới một dấu hiệu mới, hoặc tổ hợp mới bất kỳ của các dấu hiệu được bộc lộ trong bản mô tả này (bao gồm các điểm yêu cầu bảo hộ, tóm tắt và các hình vẽ bất kỳ kèm theo), hoặc tới một bước mới bất kỳ, hoặc tổ hợp mới bất kỳ, của các bước của phương pháp hoặc quy trình bất kỳ đã được bộc lộ như vậy.

Tất cả các công bố, đơn xin cấp patent, các patent, và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở đây được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Danh pháp sử dụng trong đơn này dựa trên hệ thống danh pháp IUPAC, trừ khi có quy định khác.

OpenEye Lexichem phiên bản 1.2.0, PerkinElmer E-Notebook for Chemistry hoặc Insight for Excel 2017 R2 được sử dụng để đặt tên hóa học IUPAC.

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

Thuật ngữ “gốc” đề cập đến nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử liên kết hóa học được gắn với một nguyên tử hoặc phân tử khác bởi một hoặc nhiều liên kết hóa học nhờ đó tạo thành một phần của phân tử. Ví dụ, các biến R^1 , R^2 và R^3 của công thức (I) đề cập đến các gốc được gắn với cấu trúc lõi của công thức (I) bởi liên kết cộng hóa trị.

Khi thể hiện số lượng phần tử thế, thuật ngữ “một hoặc nhiều” dùng để chỉ khoảng từ một phần tử thế đến số lượng phần tử thế cao nhất có thể, nghĩa là thay thế một nguyên tử hydro cho đến thay thế tất cả các nguyên tử hydro bằng phần tử thế.

Thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” chỉ sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể nhưng không cần thiết phải xảy ra, và phân mô tả bao gồm các trường hợp mà sự kiện hoặc tình huống này xảy ra và các trường hợp trong đó nó không xảy ra.

Thuật ngữ “phần tử thế” chỉ nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử thay thế nguyên tử hydro trên phân tử mẹ.

Thuật ngữ “được thế” chỉ nhóm cụ thể mang một hoặc nhiều phần tử thế. Khi nhóm bất kỳ mang nhiều phần tử thế và nhiều phần tử thế có thể có khác nhau được đề xuất, thì các 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 này không mang phần tử thế. Thuật ngữ “được thế tùy ý” có nghĩa là nhóm cụ thể này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, được chọn độc lập từ một nhóm bao gồm các phần tử thế có thể

có. Khi thể hiện số lượng các phần tử thể, thuật ngữ “một hoặc nhiều” có nghĩa là từ một phần tử thể đến số lượng phần tử thể lớn nhất có thể, nghĩa là từ thay thế một nguyên tử hydro cho đến thay thế tất cả các nguyên tử hydro bằng các phần tử thể.

Thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế này” và “(các) hợp chất của sáng chế” đề cập đến các hợp chất như được bộc lộ ở đây và các chất đồng phân lập thể, các chất hỗ biến, solvat, và muối (ví dụ, muối được dụng) của chúng. Khi các hợp chất theo sáng chế là chất rắn, thì người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các hợp chất này, và solvat và muối của chúng, có thể tồn tại ở các dạng rắn khác nhau, cụ thể là các dạng tinh thể khác nhau, tất cả được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế và các công thức cụ thể.

Thuật ngữ “muối được dụng” chỉ muối không phải là muối không mong muốn về mặt sinh học hoặc không mong muốn theo cách khác. Các muối được dụng bao gồm cả muối cộng axit và bazơ.

Thuật ngữ “muối cộng axit được dụng” chỉ các muối được dụng được tạo thành với axit vô cơ chẳng hạn như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit cacbonic, axit phosphonic, và các axit hữu cơ được chọn từ các lớp béo, vòng béo, thơm, araliphatic, dị vòng, các nhóm carboxylic, và sulfonic của các axit hữu cơ chẳng hạn như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit glucolic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit antranilic, axit benzoic, axit cinamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylactic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salicylic.

Thuật ngữ “muối cộng bazơ được dụng” chỉ các muối được dụng được tạo thành với bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ. Ví dụ về các bazơ vô cơ được dụng bao gồm muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và nhôm. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ không độc được dụng bao gồm muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin thể bao gồm các amin được thể tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, chẳng hạn như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dietylaminooctanol, trimethylamin, dicyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, methylglucamin, purin, piperazin, piperidin, N-etylpiperidin, và nhựa polyamin.

Các định nghĩa và quy ước hóa học lập thể được sử dụng ở đây thường tuân theo S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Khi mô tả hợp chất hoạt quang, các tiền tố D và L, hoặc R và S, được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử này xung quanh (các) tâm bất đối của nó. Các phân tử thể gắn với tâm bất đối được xem xét để phân loại theo Quy tắc trình tự 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 sử dụng để ký hiệu dấu hiệu quay của ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất này, với (-) hoặc L ký hiệu rằng hợp chất là quay trái. Hợp chất có tiền tố là (+) hoặc D là quay phải.

Thuật ngữ “halo”, “halogen” và “halogenua” được sử dụng theo cách thay thế được cho nhau ở đây, và chỉ flo, clo, brom hoặc iot. Các ví dụ cụ thể về halo là flo và clo.

Thuật ngữ “xyano” đề cập đến nhóm -CN (nitril).

Thuật ngữ “carboxy” đề cập đến nhóm -C(O)OH .

Thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một có 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và theo các phương án cụ thể hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon. 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 hơn là metyl và etyl.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm công thức -O-R' , trong đó R' là nhóm alkyl. Ví dụ về gốc alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, isopropoxy, và tert-butoxy. Ví dụ cụ thể về alkoxy là metoxy (-OCH_3).

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” chỉ nhóm phong bế một cách chọn lọc vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được tiến hành một cách chọn lọc tại vị trí phản ứng không được bảo vệ khác theo nghĩa thường liên quan đến nó trong hóa học tổng hợp. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ tại thời điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ tiêu biểu là nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ carboxy hoặc nhóm bảo vệ hydroxy.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino” chỉ các nhóm có mục đích bảo vệ nhóm amino và bao gồm benzyl, benzyloxycarbonyl (carbobenzyloxy, CBZ), Fmoc (9-florenylmethyloxycarbonyl), p-metoxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (BOC), và trifloaxetyl. Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective groups in Organic Synthesis”, xuất bản lần 2, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chương 7; E. Haslam, “Protecting groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, chương 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” đề cập đến nhóm amino được thế bởi nhóm bảo vệ amino.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ indol nito” chỉ các nhóm có mục đích bảo vệ indol NH. Các nhóm bảo vệ indol nito thường được biết đến trong lĩnh vực này và phần lớn chồng lên các nhóm bảo vệ amino như được mô tả ở đây. Ví dụ cụ thể, không giới hạn về nhóm bảo vệ indol nito là tert-butoxycarbonyl (BOC).

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ carboxy” chỉ các nhóm có mục đích bảo vệ nhóm carboxy và bao gồm các nhóm este và các nhóm heteroxycloalkyl. Ví dụ về các nhóm este này bao gồm các este arylalkyl được thế, bao gồm các este với các benzyl được thế, chẳng hạn như 4-nitrobenzyl, 4-metoxycarbonyl, 3,4-dimetoxycarbonyl, 2,4-dimetoxycarbonyl, 2,4,6-trimetoxycarbonyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, pentametylbenzyl, 3,4-metylendioxybenzyl, benzhydryl, 4,4'-dimetoxycarbonyl, 2,2',4,4'-tetrametoxycarbonyl, các este với alkyl hoặc alkyl được thế chẳng hạn như methyl, ethyl, t-butyl allyl hoặc t-amyl, triphenylmethyl (trityl), 4-metoxycarbonyl, 4,4'-dimetoxycarbonyl, 4,4',4''-trimetoxycarbonyl, 2-phenylprop-2-yl, các thioeste chẳng hạn như t-butyl thioeste, các este silyl chẳng hạn như este trimethylsilyl, t-butyl dimethylsilyl, phenaxyl, 2,2,2-tricloetyl, beta-(trimethylsilyl)ethyl, beta-(di(n-butyl)methylsilyl)ethyl, p-toluensulfonyl, 4-nitrobenzylsulfonyl, allyl, xamyl, và 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-en-3-yl. Một ví dụ khác về các nhóm bảo vệ carboxyl là các nhóm heteroxycloalkyl chẳng hạn như 1,3-oxazolinyl. Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective groups in Organic Synthesis”, xuất bản lần 2, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y, 1991, chương 5; E. Haslam, “Protecting groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, chương 5, và

T.W. Greene, “Protective groups in Organic Synthesis”, John Wiley và Sons, New York, NY, 1981, chương 5. Thuật ngữ “nhóm carboxy được bảo vệ” chỉ nhóm carboxy được thể bởi nhóm bảo vệ carboxy.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy” chỉ các nhóm có mục đích bảo vệ nhóm hydroxy và bao gồm các nhóm tạo -este và -ete, cụ thể là các nhóm tetrahydropyranyloxy, benzoyl, axetoxyl, carbamoyloxy, benzyl, và silylete (ví dụ TBS, TBDPS). Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective groups in Organic Synthesis”, xuất bản lần 2, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chương 2 -3; E. Haslam, “Protecting groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, chương 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 thể bởi nhóm bảo vệ hydroxy.

Thuật ngữ “sự khử bảo vệ” hoặc “khử bảo vệ” chỉ quy trình mà nhóm bảo vệ bị loại bỏ sau khi hoàn thành phản ứng chọn lọc. Các chất khử bảo vệ bao gồm các axit, bazơ hoặc hydro, cụ thể là kali hoặc natri carbonat, lithi hydroxit trong dung dịch rượu, kẽm trong metanol, axit axetic, axit trifloaxetic, chất xúc tác paladi, hoặc bo tribromua.

Thuật ngữ “thuốc thử ghép cặp” đề cập đến thuốc thử được sử dụng trong quá trình tổng hợp peptit để tạo điều kiện hình thành liên kết amit. Các thuốc thử ghép cặp để sử dụng trong quá trình tổng hợp peptit được biết rõ trong lĩnh vực này. Một số ví dụ không giới hạn về thuốc thử ghép cặp là 2-clo-1-metylpyridinium iodua (thuốc thử Mukaiyama), carbodiimit chẳng hạn như dixyclohexylcarbodiimit (DCC), diisopropylcarbodiimit (DIC) và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (EDC) và muối aminium/uronium và phosphoni, chẳng hạn như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-hexaflophosphat (HATU), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylaminium tetrafloroborat (TBTU), O-(1H-6-clobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat (HCTU), benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP) và (7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyAOP). Các ví dụ cụ thể về thuốc thử ghép cặp là thuốc thử Mukaiyama và HATU.

Thuật ngữ “nhựa” đề cập đến nền rắn cho quá trình tổng hợp peptit mà bao gồm chất nền polyme được tạo chức với các nhóm “liên kết” phản ứng (chẳng hạn như các nhóm amino hoặc hydroxyl), trên đó chuỗi peptit có thể được tạo ra. Nhựa cho quá trình tổng hợp peptit pha rắn được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ không giới hạn về chất nền polyme phù hợp là poly(styren-co-divinylbenzen), còn được biết đến là polystyren liên kết chéo với divinylbenzen, styren divinylbenzen hoặc styren-DVB copolyme (100-200 mắt). Các ví dụ không giới hạn về các nhóm liên kết là nhóm 2-clo-tritylclorua, amino và hydroxy.

Thuật ngữ “thành phần hoạt dược” (hoặc “API”) 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 sử dụng thay thế cho nhau và dùng để chỉ hỗn hợp hoặc dung dịch bao gồm lượng hữu hiệu trong điều trị của thành phần dược chất hoạt tính cùng với tá dược được dùng được sử dụng cho động vật có vú, ví dụ, người cần sử dụng các thành phần dược chất này.

Thuật ngữ “dược dụng” chỉ đặc tính của nguyên liệu mà hữu ích trong bào chế dược phẩm mà nói chung là an toàn, không độc hại, và không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc không mong muốn theo cách khác và được chấp nhận để sử dụng làm thuốc cho thú y cũng như cho con người.

Các thuật ngữ “tá dược dược dụng”, “chất mang dược dụng” và “tá dược trợ trị liệu” có thể được sử dụng thay thế cho nhau và dùng để chỉ thành phần dược dụng bất kỳ trong dược phẩm không có tác dụng điều trị và không độc với đối tượng được sử dụng, chẳng hạn như tá dược rã, tá dược dính, tá dược độn, dung môi, chất đệm, chất tạo độ trương, chất ổn định, chất chống oxy hóa, chất hoạt động bề mặt, chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược tron được sử dụng trong việc bào chế dược phẩm.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” chỉ lượng hợp chất hoặc phân tử theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho đối tượng, (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm thuyên giảm, cải thiện hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm khởi phát một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng hữu hiệu 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 liên

quan của đối tượng, đường dùng và dạng sử dụng, đánh giá của người hành nghề y khoa hoặc bác sĩ thú y, và các yếu tố khác.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” tình trạng bệnh bao gồm việc ức chế tình trạng bệnh, tức là, ngăn chặn sự phát triển của tình trạng bệnh hoặc triệu chứng lâm sàng của bệnh, hoặc làm giảm tình trạng bệnh, tức là, làm thoái triển tạm thời hoặc lâu dài tình trạng bệnh hoặc triệu chứng lâm sàng của nó.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” hoặc “sự ngăn ngừa” tình trạng bệnh chỉ việc làm cho các triệu chứng lâm sàng của tình trạng bệnh không phát triển ở đối tượng mà có thể tiếp xúc với hoặc có xu hướng mắc tình trạng bệnh này, nhưng chưa trải qua hoặc biểu hiện triệu chứng của tình trạng bệnh này.

Thuật ngữ “axit amin” được sử dụng ở đây chỉ phân tử hữu cơ có gốc amino nằm ở vị trí α so với nhóm carboxylic. Ví dụ về axit amin bao gồm: arginin, glyxin, ornithin, axit 2,4-diaminobutyric, lysin, histidin, axit glutamic, axit aspartic, isoleuxin, leuxin, alanin, phenylalanin, tyrosin, tryptophan, methionin, serin và prolin. Axit amin này được sử dụng tùy ý trong mỗi trường hợp dạng L.

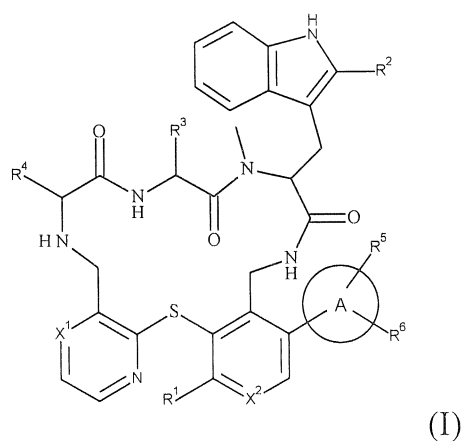
Thuật ngữ “bazơ” đề cập đến bazơ bất kỳ mà thích hợp với bước phản ứng đã chỉ ra. Một số ví dụ cụ thể, không giới hạn về bazơ mà có thể được sử dụng trong các quy trình của sáng chế là diisopropyletylamin, natri cacbonat, kali phosphat, lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit. Đối với các phản ứng ghép cặp giữa axit carboxylic và các gốc amin như diisopropyletylamin được ưu tiên. Để thủy phân các este axit carboxylic, các hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit là những bazơ được ưu tiên. Đối với các phản ứng ghép cặp chéo được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp như ghép cặp Suzuki-Miyaura, các bazơ như natri cacbonat và kali phosphat được ưu tiên.

Thuật ngữ “chất xúc tác đồng nhất” đề cập đến chất xúc tác mà ở cùng pha với chất phản ứng. Cụ thể là, chất xúc tác đồng nhất là chất xúc tác có thể hoà tan trong dung môi nơi phản ứng xảy ra. Ví dụ về chất xúc tác đồng nhất là [(1,2,5,6-η)-1,5-xyclooctadien][(2S,2'S,5S,5'S)-1,1'-(1,2-phenylen)bis[2,5-dietylphospholan-κP]]-rodi(1+) triflometansulfonat (CAS-RN 142184-30-3).

Thuật ngữ sự hydro hóa không đối xứng đề cập đến phản ứng hóa học mà bổ sung thêm hai nguyên tử hydro theo cách ưu tiên vào một trong hai mặt của phân tử cơ chất không no, chẳng hạn như alken.

Hợp chất theo sáng chế

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



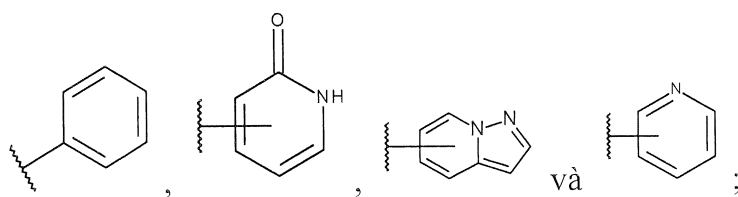
hoặc muối được dụng của chúng,

trong đó:

X¹ là CH hoặc N;

X² là CH hoặc N;

A được chọn từ nhóm bao gồm:



R¹ được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₆-alkoxy và C₁₋₆-alkyl;

R² là hydro hoặc C₁₋₆-alkyl;

R³ là C₁₋₆-aminoalkyl;

R⁴ là C₁₋₆-aminoalkyl hoặc carbamoyl-C₁₋₆-alkyl;

R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, carboxy-C₁₋₆-alkyl và carboxy-C₂₋₆-alkenyl; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy và C_{1-6} -alkylsulfonyl;

với điều kiện là hợp chất có công thức (I) nói trên không phải là:

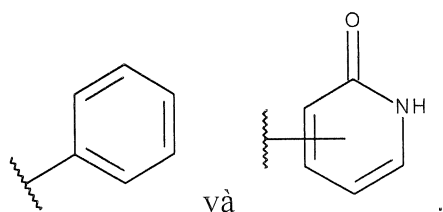
axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-butyl)-11-(3-amino-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaaza-trixyclo[19.4.0.0*3,8*]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-benzoic.

Mỗi phương án liên quan đến X^1 , X^2 , R^1 đến R^6 và A cụ thể như được bộc lộ ở đây được hiểu là có thể được kết hợp với phương án khác bất kỳ liên quan đến một X^1 , X^2 , R^1 đến R^6 và A khác như được bộc lộ ở đây.

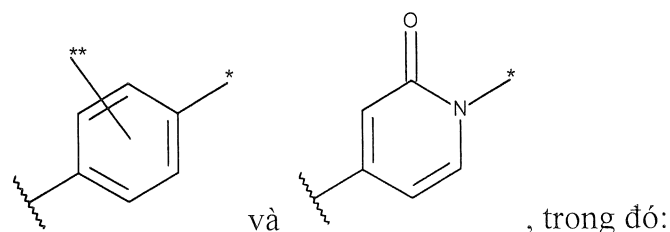
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 là N.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm:

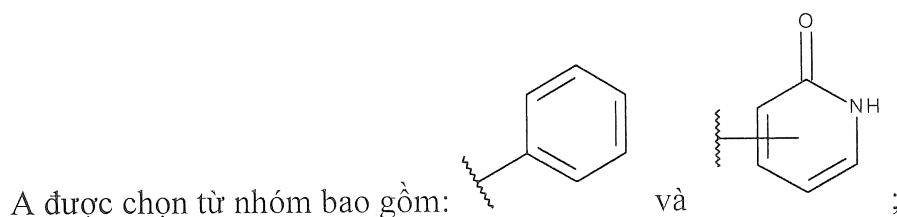


đường hình sóng chỉ ra điểm liên kết với phần còn lại của công thức (I);

* biểu thị điểm liên kết của R^5 ; và

** biểu thị điểm liên kết của R^6 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:



R^5 được chọn từ carboxy và carboxymetyl; và

R^6 là hydro.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ hydro và halogen.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ hydro và clo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ hydro, clo, flo, metyl và metoxy.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là hydro hoặc metyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là hydro.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là C_{2-4} -aminoalkyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là C_4 -aminoalkyl.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là 4-aminobutyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ 2-aminoethyl, 3-aminopropyl và 4-aminobutyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là C_{1-6} -aminoalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là C_{2-3} -aminoalkyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là C_3 -aminoalkyl.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là 3-aminopropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ 2-aminoethyl, 3-aminopropyl và 3-amino-3-oxo-propyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 được chọn từ carboxy, carboxymetyl và (Z)-2-carboxyvinyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là carboxy hoặc carboxymetyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là carboxy.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là carboxymetyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là hydro.

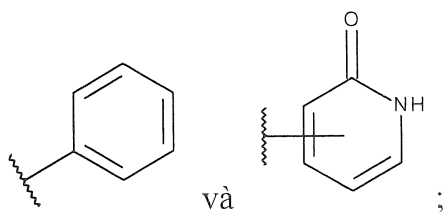
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, hydroxy, metoxy và metylsulfonyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là CH;

X^2 là CH hoặc N;

A được chọn từ nhóm bao gồm:



R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là hydro;

R^3 là C_{2-4} -aminoalkyl;

R^4 là C_{2-3} -aminoalkyl;

R^5 là carboxy hoặc carboxy- C_{1-6} -alkyl; và

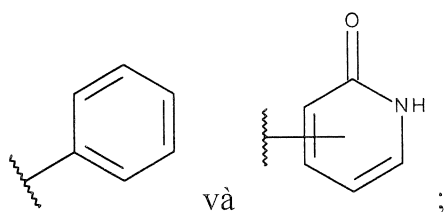
R^6 là hydro.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là CH;

X^2 là CH hoặc N;

A được chọn từ nhóm bao gồm:



R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là hydro;

R^3 là C_4 -aminoalkyl;

R^4 là C_3 -aminoalkyl;

R^5 là carboxy hoặc carboxy- C_{1-6} -alkyl; và

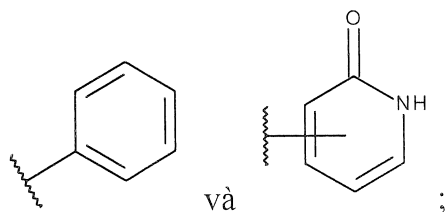
R^6 là hydro.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là CH;

X^2 là CH hoặc N;

A được chọn từ nhóm bao gồm:



R^1 là hydro hoặc clo;

R^2 là hydro;

R^3 là 4-aminobutyl.

R^4 là 3-aminopropyl;

R^5 là carboxy hoặc carboxymetyl; và

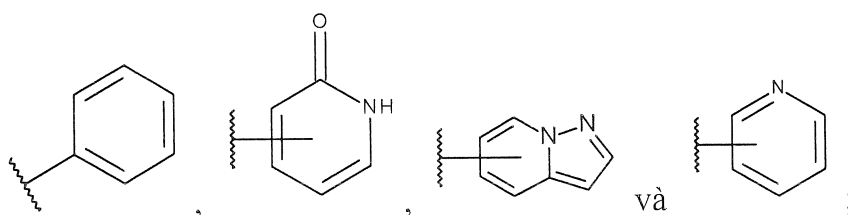
R^6 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X^1 là CH hoặc N;

X^2 là CH hoặc N;

A được chọn từ nhóm bao gồm:



R¹ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, methyl và metoxy;

R² là hydro hoặc methyl;

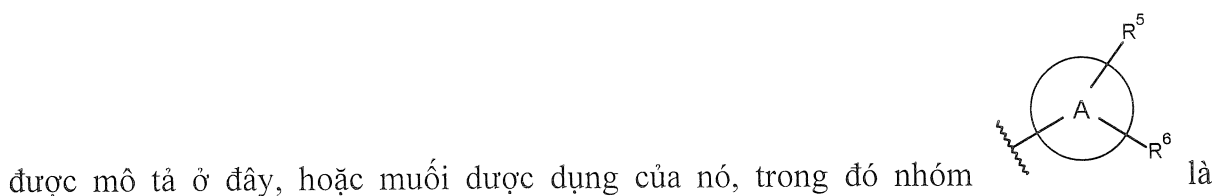
R³ được chọn từ nhóm bao gồm 2-aminoethyl, 3-aminopropyl và 4-aminobutyl;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm 2-aminoethyl, 3-aminopropyl và 3-amino-3-oxo-propyl;

R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm carboxy, carboxymethyl và (Z)-2-carboxyvinyl; và

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, hydroxy, metoxy và methylsulfonyl.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như



Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-amino-3-oxo-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 2-clo-4-[rac-(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-flo-benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-metylsulfonyl-benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-amino-3,3-diflo-butyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 5-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl]pyridin-2-carboxylic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16,25-dimetyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaen-22-yl]-2-hydroxybenzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(2-aminoetyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 2-metoxi-4-[rac-(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-25-metoxi-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 5-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]pyridin-2-carboxylic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(2-aminoetyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-11-(2-aminoetyl)-14-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16,25-dimetyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic;

Axit (E)-3-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]prop-2-enoic; và

Axit 5-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxylic;
hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic; và

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;
hoặc muối được dụng của chúng.

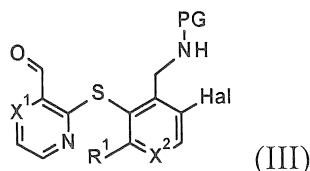
Theo một phương án, sáng chế đề xuất muối được dụng của hợp chất theo công thức (I) như được mô tả ở đây, đặc biệt là muối hydroclorua. Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất các hợp chất theo công thức (I) như được mô tả ở đây.

Quy trình sản xuất

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường bất kỳ. Các quy trình phù hợp để tổng hợp các hợp chất này cũng như nguyên liệu khởi đầu của chúng được đề xuất trong các sơ đồ dưới đây và trong các ví dụ. Tất cả các phần tử thể, cụ thể là, X^1 , X^2 , R^1 đến R^4 và A như được xác định ở trên trừ khi có quy định khác. Hơn nữa, và trừ khi có quy định rõ ràng khác, tất cả các phản ứng, điều kiện phản ứng, chữ viết tắt và ký hiệu đều có ý nghĩa được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong hóa hữu cơ.

1. Quy trình tổng hợp chung tether

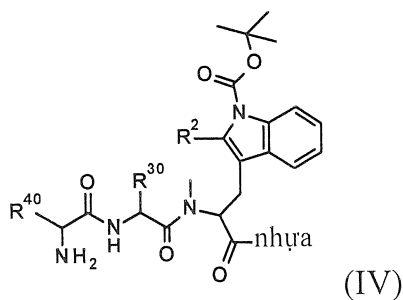
Chất trung gian tether có công thức (III) có thể được điều chế theo các phương pháp chuẩn sau đây đã biết trong lĩnh vực này, cụ thể là theo các phương pháp như được mô tả trong các ví dụ.



Trong hợp chất (III), PG là nhóm bảo vệ amino thích hợp, chẳng hạn như 9-florenylmethoxycarbonyl, Hal là halogen, tốt hơn là Br hoặc I, và X¹, X² và R¹ như được xác định ở đây.

2. Quy trình tổng hợp chung tripeptit

Tripeptit có công thức (IV), trong đó R³⁰ là -C₁₋₆-alkyl-NH-COO^tBu; R⁴⁰ là -C₁₋₆-alkyl-NH-COO^tBu hoặc -C₁₋₆-alkyl-C(O)-NH-CPh₃ và R² như được xác định ở đây, có thể được điều chế theo các phương pháp chuẩn sau đây đã biết trong lĩnh vực này.



Trình tự tripeptit (IV), ví dụ, có thể được tổng hợp thông qua quy trình tổng hợp peptit pha rắn tiên tiến sau đây:

- a) Nhựa (ví dụ, nhựa 2-clo-trityl) là nền rắn được nạp với axit amin được bảo vệ ở vị trí N thứ nhất và diisopropyletylamin (N,N-diisopropyletylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin) sau đó cắt nhóm bảo vệ.
- b) Axit amin được bảo vệ ở vị trí N thứ hai được ghép cặp với thuốc thử ghép cặp và diisopropyletylamin sau đó cắt nhóm bảo vệ (ví dụ 9-florenylmethoxycarbonyl).

c) Axit amin được bảo vệ ở vị trí N thứ ba được ghép cặp với thuốc thử ghép cặp và diisopropyletylamin sau đó cắt nhóm bảo vệ.

Theo phương án cụ thể, axit amin được bảo vệ ở vị trí N được bảo vệ bởi 9-florenylmethoxycarbonyl.

Theo phương án cụ thể, nhựa được nạp ở bước a) với 0,1–1,0 đương lượng của axit amin thứ nhất và diisopropyletylamin dư trong diclometan.

Theo phương án cụ thể, nhựa được rửa kỹ sau phản ứng ghép cặp ở bước a) với dimethylformamit (N,N-dimethylformamit) và diclometan (diclometan).

Theo phương án cụ thể, nhóm bảo vệ 9-florenylmethoxycarbonyl được cắt bỏ ở bước a) bằng hỗn hợp piperidin 50% trong diclometan/N,N-dimethylformamit (1:1).

Theo phương án cụ thể, nhựa được rửa kỹ sau quá trình khử bảo vệ ở bước a) bằng N,N-dimethylformamit, diclometan và metanol sau đó làm khô trong chân không và cân.

Theo phương án cụ thể, thuốc thử ghép cặp ở bước b) là 2-clo-1-methylpyridinium iodua.

Theo phương án cụ thể, axit amin thứ hai ở bước b) được ghép cặp với 4 đương lượng của 2-clo-1-methylpyridinium iodua làm thuốc thử ghép cặp và 6 đương lượng của diisopropyletylamin trong N,N-dimethylformamit/diclometan (1:1).

Theo phương án cụ thể, nhựa được rửa kỹ sau phản ứng ghép cặp ở bước b) bằng N,N-dimethylformamit và diclometan.

Theo phương án cụ thể, nhóm bảo vệ 9-florenylmethoxycarbonyl được cắt bỏ ở bước b) bằng hỗn hợp piperidin 50% trong diclometan/N,N-dimethylformamit (1:1).

Theo phương án cụ thể, nhựa được rửa kỹ sau quá trình khử bảo vệ ở bước b) bằng N,N-dimethylformamit và diclometan sau đó làm khô trong chân không và cân.

Theo phương án cụ thể, thuốc thử ghép cặp ở bước c) là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-hexaflophosphat.

Theo phương án cụ thể, axit amin thứ ba ở bước c) được ghép cặp với 4 đương lượng của O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-hexaflophosphat

làm thuốc thử ghép cặp và 6 đương lượng của diisopropyletylamin trong N,N-dimetylformamit/diclometan (1:1).

Theo phương án cụ thể, nhựa được rửa kỹ sau phản ứng ghép cặp ở bước c) bằng N,N-dimetylformamit và diclometan.

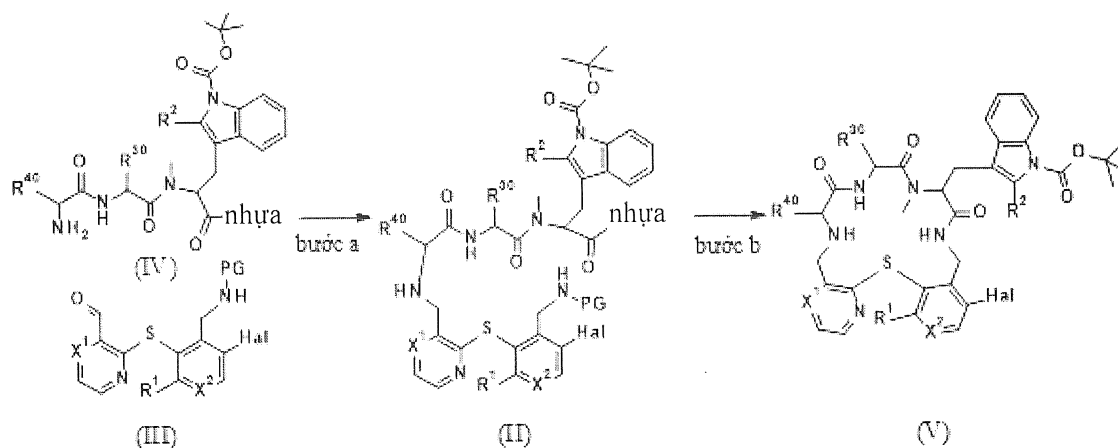
Theo phương án cụ thể, nhóm bảo vệ 9-florenylmetoxycarbonyl được cắt bỏ ở bước c) bằng hỗn hợp piperidin 20% trong N,N-dimetylformamit.

Theo phương án cụ thể, nhựa được rửa kỹ sau quá trình khử bảo vệ ở bước c) bằng N,N-dimetylformamit và diclometan sau đó làm khô trong chân không và cân.

3. Quy trình chung để ghép cặp tripeptit với tether

Các chất trung gian có công thức (V) có thể thu được, ví dụ bắt đầu từ các hợp chất có công thức (III) và công thức (IV) theo sơ đồ 1. Hal là halogen, tốt hơn là Br hoặc I, R^{30} là $-C_{1-6}-alkyl-NH-COO^tBu$; R^{40} là $-C_{1-6}-alkyl-NH-COO^tBu$ hoặc $-C_{1-6}-alkyl-C(O)-NH-CPh_3$, và X^1 , X^2 , R^1 và R^2 như được xác định ở đây.

Sơ đồ 1



Việc ghép cặp aldehyt tether có công thức (III) với tripeptit có công thức (IV) (sơ đồ 1, bước a) có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách hòa tan aldehyt tether có công thức (III) này trong hỗn hợp 1-metyl-2-pyrrolidon, trimetyl orthoformat và axit axetic và thêm nhựa chứa tripeptit có công thức (IV) vào dung dịch. Sau khi khuấy hỗn hợp, chất khử chẳng hạn như natri xyanobohydrua được thêm vào để tạo ra hợp chất có công thức (II).

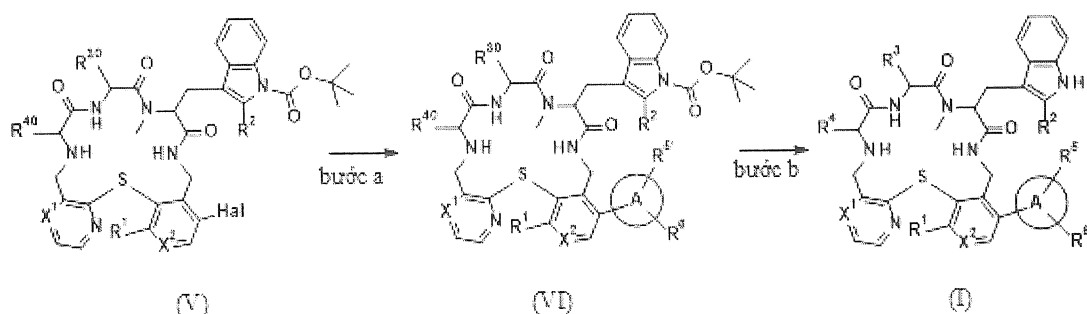
Trong sơ đồ 1, bước b, nhóm bảo vệ (PG) tether được cắt bỏ, ví dụ bằng hỗn hợp piperidin 20% trong N,N-dimetylformamit. Nhựa trên tripeptit có thể được cắt ví dụ bằng cách thêm hexafloisopropanol 20% trong diclometan và được lọc. Chất trung gian

có công thức (V) cuối cùng thu được thông qua sự tạo vòng của hợp chất đã được phân cắt có công thức (II) ví dụ bằng cách sử dụng O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-hexaflophosphat và diisopropyletylamin.

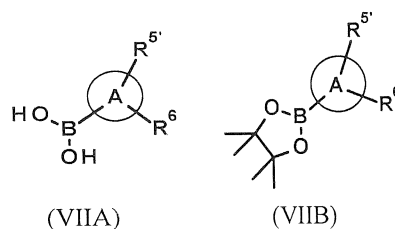
4. Quy trình chung để thiết lập nhóm phụ axit carboxylic

Các hợp chất có công thức (I) có thể thu được, ví dụ bắt đầu từ các hợp chất có công thức (V) theo sơ đồ 2. Hal là halogen, tốt hơn là Br hoặc I; R^{30} là $-C_{1-6}$ -alkyl-NH-COO^tBu; R^{40} là $-C_{1-6}$ -alkyl-NH-COO^tBu hoặc $-C_{1-6}$ -alkyl-C(O)-NH-CPh₃, và A, X¹, X², R¹, và R² như được xác định ở đây.

Sơ đồ 2



Ở bước a, sơ đồ 2, vòng lớn halo (V) được phản ứng với axit boronic (VIIA) hoặc dioxoborolan (VIIB) để tạo ra hợp chất có công thức (VI), trong đó R^{30} là $-C_{1-6}$ -alkyl-NH-COO^tBu; R^{40} là $-C_{1-6}$ -alkyl-NH-COO^tBu hoặc $-C_{1-6}$ -alkyl-C(O)-NH-CPh₃; A, X¹, X², R¹, R² và R⁶ như được xác định ở đây và R^{5'} được chọn từ nhóm bao gồm R⁷, $-C_{1-6}$ -alkyl-R⁷ và C₂₋₆-alkenyl-R⁷, trong đó R⁷ được chọn từ nhóm bao gồm carboxy và axit carboxylic được bảo vệ. Cụ thể, các ví dụ không giới hạn về axit carboxylic được bảo vệ là alkyl và arylalkyl este, chẳng hạn như methyl este và tert-butyl este.



Phản ứng được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II), trong dung môi chẳng hạn như nước, 1,4-dioxan, N,N-dimetylaxetamid, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran hoặc các hỗn hợp của chúng, khi có mặt bazơ,

ví dụ, natri cacbonat hoặc kali phosphat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C, tùy ý dưới bức xạ vi sóng.

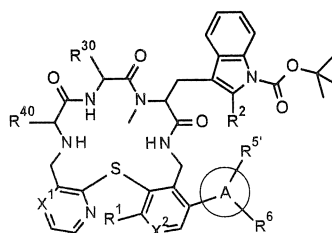
Ở bước b, sơ đồ 2, nhóm bảo vệ được cắt bằng các phương pháp và thuốc thử đã biết trong lĩnh vực này. Chẳng hạn như, sự khử bảo vệ toàn bộ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng axit trifloaxetic trong diclometan, sau đó làm bay hơi dung môi và thủy phân trong nước hoặc axit clohydric dạng nước ở nhiệt độ phòng. Theo trình tự này, ví dụ các nhóm bảo vệ sau đây có thể được loại bỏ:

- nhóm tert-butoxycarbonyl trong R³⁰
- nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm trityl trong R⁴⁰,
- nhóm tert-butoxycarbonyl ở nhóm phụ indol
- tert-butyl este ở R^{5'}

Theo phương án cụ thể, trong đó R^{5'} của thuốc thử bo (VIIA) hoặc (VIIB) được sử dụng trong bước a là metyl este, đầu tiên chất trung gian (VI) được thủy phân bằng bazơ, ví dụ, natri hydroxit, trong hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ, nước/tetrahydrofuran hoặc nước/etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C. Quy trình này cũng cắt nhóm tert-butoxycarbonyl khỏi indol nitơ. Trong bước thứ hai, các nhóm bảo vệ còn lại được cắt bằng cách sử dụng axit clohydric trong hỗn hợp dung môi thích hợp, ví dụ, nước/tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C. Theo trình tự phản ứng khử bảo vệ này, các hợp chất có công thức (I) được tạo ra.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất các hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây, bao gồm:

- b) cắt tất cả các nhóm bảo vệ amino, indol và carboxy có trong hợp chất có công thức (VI), trong đó R¹, R², R^{5'}, R⁶, R³⁰, R⁴⁰, X¹ và X² như được xác định ở đây,



(VI)

để tạo ra hợp chất có công thức (I) nói trên.

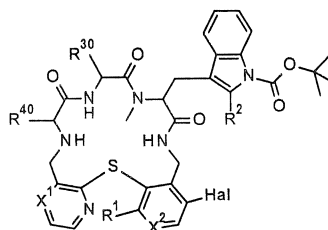
Theo một phương án của quy trình theo sáng chế, $R^{5'}$ được chọn từ nhóm bao gồm R^7 , $-C_{1-6}\text{-alkyl-}R^7$ và $-C_{2-6}\text{-alkenyl-}R^7$, trong đó R^7 được chọn từ nhóm bao gồm carboxy và axit carboxylic được bảo vệ.

Theo phương án được ưu tiên của quy trình theo sáng chế, $R^{5'}$ được chọn từ nhóm bao gồm R^7 , $-C_{1-6}\text{-alkyl-}R^7$ và $-C_{2-6}\text{-alkenyl-}R^7$, trong đó R^7 được chọn từ nhóm bao gồm carboxy và axit carboxylic được bảo vệ, trong đó axit carboxylic được bảo vệ này là alkyl este hoặc arylalkyl este.

Theo phương án được ưu tiên cụ thể của quy trình theo sáng chế, $R^{5'}$ được chọn từ R^7 , $-C_{1-6}\text{-alkyl-}R^7$ và $-C_{2-6}\text{-alkenyl-}R^7$, trong đó R^7 được chọn từ nhóm bao gồm carboxy và axit carboxylic được bảo vệ, trong đó axit carboxylic được bảo vệ này là methyl este hoặc tert-butyl este.

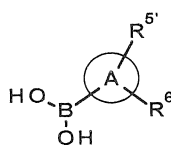
Theo một phương án của quy trình theo sáng chế, hợp chất có công thức (VI) này thu được bằng cách:

- c) cho vòng lớn halo có công thức (V), trong đó R^1 , R^2 , R^{30} , R^{40} , X^1 và X^2 như được xác định ở đây,



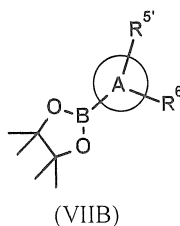
(V)

phản ứng với axit boronic (VIIA)



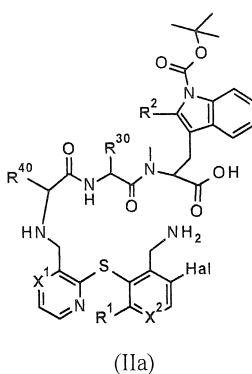
(VIIA)

hoặc dioxoborolan (VIIB), trong đó $R^{5'}$ và R^6 như được xác định ở đây



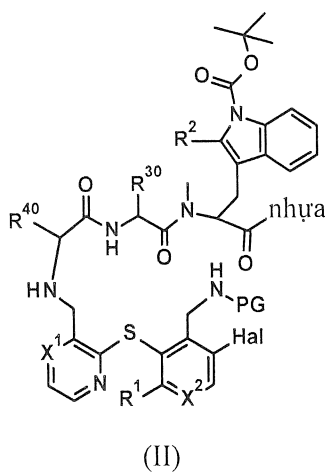
Theo một phương án của quy trình theo sáng chế, vòng lớn halo có công thức (V) này thu được bằng cách:

- d) tạo vòng hợp chất có công thức (IIa), trong đó R^1 , R^2 , R^{30} , R^{40} , X^1 và X^2 như được xác định ở đây, sử dụng thuốc thử ghép cặp khi có mặt bazơ



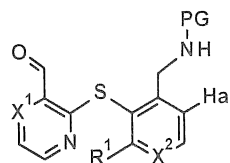
Theo một phương án của quy trình theo sáng chế, hợp chất có công thức (IIa) này thu được bằng cách:

- e) loại bỏ nhóm bảo vệ (PG) và nhựa khỏi hợp chất có công thức (II), trong đó R^1 , R^2 , R^{30} , R^{40} , X^1 , X^2 và PG như được xác định ở đây



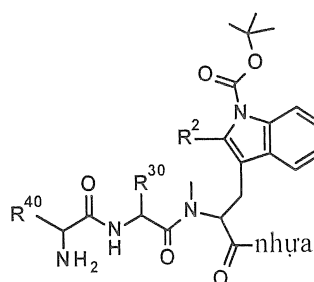
Theo một phương án của quy trình theo sáng chế, hợp chất có công thức (II) này thu được bằng cách:

- f) amin hóa khử aldehyt có công thức (III), trong đó X^1 , X^2 , R^1 và PG như được xác định ở đây,



(III)

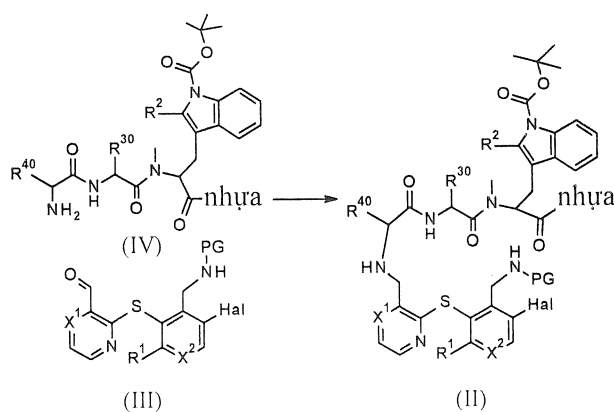
với amin có công thức (IV), trong đó R^2 , R^{30} và R^{40} như được xác định ở đây



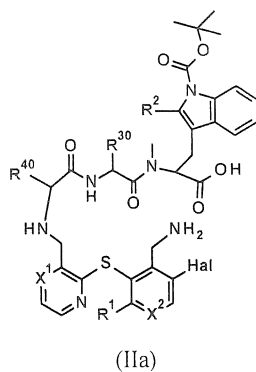
(IV)

Theo phương án được ưu tiên cụ thể, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất các hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây, bao gồm các bước:

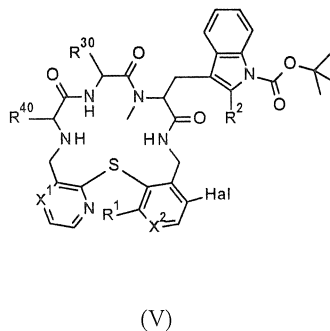
- a) amin hóa khử hợp chất có công thức (III), trong đó X^1 , X^2 , R^1 và PG như được xác định ở đây, với hợp chất có công thức (IV), trong đó R^2 , R^{30} và R^{40} như được xác định ở đây, để tạo ra hợp chất có công thức (II), trong đó R^1 , R^2 , R^{30} , R^{40} , X^1 , X^2 và PG như được xác định ở đây;



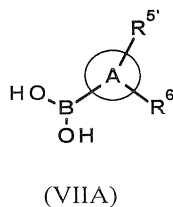
- b) loại bỏ nhóm bảo vệ (PG) và nhựa khỏi hợp chất có công thức (II) để tạo ra hợp chất có công thức (IIa), trong đó R^1 , R^2 , R^{30} , R^{40} , X^1 và X^2 như được xác định ở đây;



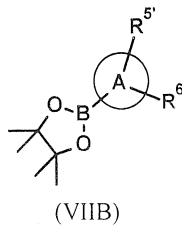
- c) tạo vòng hợp chất có công thức (IIa) bằng cách sử dụng thuốc thử ghép cặp khi có mặt bazơ để tạo ra vòng lớn halo có công thức (V), trong đó R^1 , R^2 , R^{30} , R^{40} , X^1 và X^2 như được xác định ở đây;



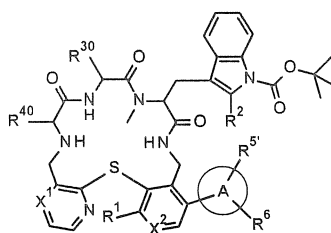
- d) cho vòng lớn halo có công thức (V) này phản ứng với axit boronic (VIIA)



hoặc dioxoborolan (VIIB), trong đó $R^{5'}$ và R^6 như được xác định ở đây



để tạo ra hợp chất có công thức (VI), trong đó R^1 , R^2 , $R^{5'}$, R^6 , R^{30} , R^{40} , X^1 và X^2 như được xác định ở đây



(VI)

; và

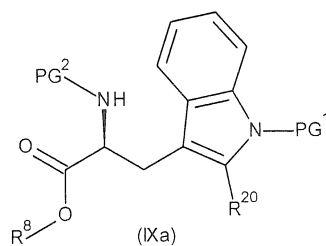
- e) cắt tất cả nhóm bảo vệ amino, indol và carboxy có trong hợp chất có công thức (VI) để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Quá trình cắt các nhóm bảo vệ thường được thực hiện bằng các phương pháp và thuốc thử đã biết trong lĩnh vực này (các nhóm bảo vệ điển hình và ứng dụng của chúng trong tổng hợp hữu cơ được mô tả, ví dụ, trong “Protective groups in Organic Chemistry” bởi T. W. Greene and P. G. M. Wuts, xuất bản lần thứ 5, 2014, John Wiley & Sons, N.Y.).

Theo phương án cụ thể, các amin bậc một hoặc bậc hai được tạo ra từ dẫn xuất của tert-butylcarbamate bằng phản ứng với axit thích hợp, ví dụ, axit trifloaxetic hoặc hydro clorua, trong dung môi chẳng hạn như diclometan, nước, 1,4-dioxan, 2-propanol, axetonitril hoặc hỗn hợp của chúng, tùy ý khi có mặt chất khử carbocation, ví dụ, triisopropylsilan hoặc triethylsilan. Ở các điều kiện này, N-(tert-butoxycarbonyl)indol, N-(trimethylphenyl)-amit, và O-tert-butyl-dimethylsilylete được chuyển hóa đồng thời lần lượt thành indol, amit, và rượu tự do.

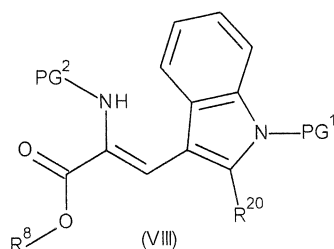
Theo phương án cụ thể, axit carboxylic được tạo ra từ các dẫn xuất este alkyl của chúng bằng phản ứng xà phòng hóa sử dụng bazơ chẳng hạn như lithi hydroxit, natri hydroxit, hoặc kali hydroxit, trong hệ dung môi chẳng hạn như nước/etanol hoặc nước/tetrahydrofuran.

Các hợp chất có công thức (IXa) và (IXb), trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ indol nitơ thích hợp, PG² là nhóm bảo vệ amino thích hợp, và mỗi R⁸ và R²⁰ độc lập là C₁₋₆-alkyl, là chất trung gian quan trọng để tổng hợp tripeptit được sử dụng làm khối hợp nhất để tổng hợp các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là C₁₋₆-alkyl (xem chất trung gian 4, bước 3).

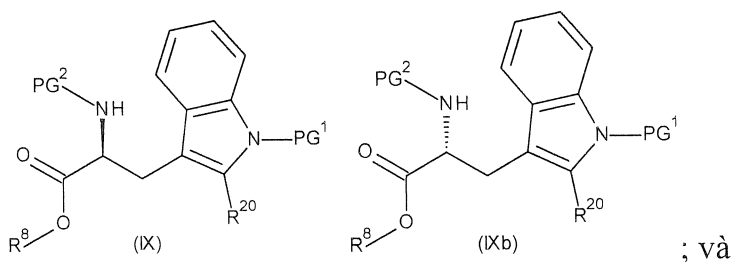


Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là C_{1-6} -alkyl, bao gồm các bước:

- a) hydro hóa bất đối xứng hợp chất có công thức (VIII), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ indol nitơ thích hợp, PG^2 là nhóm bảo vệ amino thích hợp, và mỗi R^8 và R^{20} độc lập là C_{1-6} -alkyl, khi có mặt chất xúc tác đồng nhất



để tạo ra hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ indol nitơ thích hợp, PG^2 là nhóm bảo vệ amino thích hợp, và mỗi R^8 và R^{20} độc lập là C_{1-6} -alkyl



- b) cho phản ứng tiếp hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) này như được mô tả ở đây, để tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án, chất xúc tác đồng nhất này là [(1,2,5,6-η)-1,5-xyclooctadien][(2S,2'S,5S,5'S)-1,1'-(1,2-phenylen)bis[2,5-diethylphospholan-κP]]-rodi(1+) triflometansulfonat (CAS-RN 142184-30-3).

Theo phương án được ưu tiên, sự hydro hóa bất đối xứng của hợp chất có công thức (VIII) tạo ra hợp chất có công thức (IXa).

Các nhóm bảo vệ amino thích hợp được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, một số ví dụ không giới hạn được mô tả ở đây.

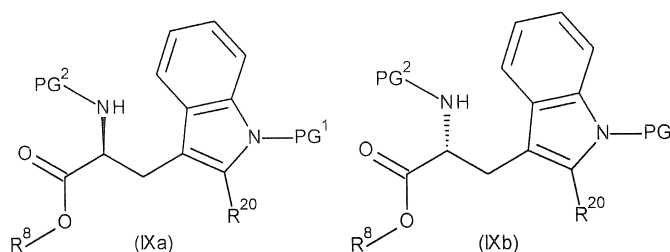
Theo một phương án, mỗi sự xuất hiện của PG^1 là BOC (tert-butoxycarbonyl).

Theo một phương án, mỗi sự xuất hiện của PG^2 là Cbz (benzyloxycarbonyl).

Theo một phương án, mỗi sự xuất hiện của R^8 là metyl.

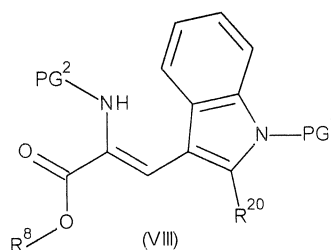
Theo một phương án, mỗi sự xuất hiện của R^{20} là metyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất các hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ indol nitor thích hợp, PG^2 là nhóm bảo vệ amino thích hợp, và mỗi R^8 và R^{20} độc lập là C_{1-6} -alkyl,



bao gồm bước:

hydro hóa bất đối xứng hợp chất có công thức (VIII), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ indol nitor thích hợp, PG^2 là nhóm bảo vệ amino thích hợp, và mỗi R^8 và R^{20} độc lập là C_{1-6} -alkyl, khi có mặt chất xúc tác đồng nhất



để tạo ra hợp chất có công thức (IXa) hoặc (IXb) nói trên.

Dược phẩm

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang trợ trị liệu, 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 này.

Dược phẩm được bào chế, phân liều, và được sử dụng theo cách phù hợp với thực hành y tế tốt. Các yếu tố để cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể đang được điều trị, động vật có vú cụ thể đang được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân của rối loạn, vị trí phân phối chất, phương pháp sử dụng, lịch trình sử dụng, và các yếu tố khác mà những người thực hành y khoa đã biết.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm sử dụng qua đường miệng, khu trú (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong màng bụng, trong phổi, trong da, nội tủy mạc và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu mong muốn để điều trị tại chỗ, thì sử dụng trong tổn thương. Phương pháp truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, hoặc dưới da.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, trong đó dược phẩm này phù hợp cho việc sử dụng trong tĩnh mạch

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng sử dụng thuận tiện bất kỳ, ví dụ viên nén, bột, viên nang, dung dịch, thể phân tán, hỗn dịch, sirô, dạng xịt, thuốc đạn, gel, nhũ tương, miếng dán, v.v. Các dược phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong quy trình bào chế dược phẩm, ví dụ, chất pha loãng, chất mang, chất điều chỉnh pH, chất bảo quản, chất hòa tan, chất ổn định, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương, muối làm thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất che phủ (masking agent) hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa cả các chất có giá trị trị liệu khác.

Chế phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Chất mang và tá dược thích hợp được biết rõ với người có hiểu biết 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.* Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất ổn định, chất

hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, tá dược trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm đục, tá dược chảy, chất hỗ trợ gia công, chất màu, chất làm ngọt, chất làm thơm, hương liệu, chất pha loãng và các chất phụ gia khác đã biết để làm cho thuốc có hình thức đẹp mắt (nghĩa là, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa nó) hoặc để hỗ trợ quá trình sản xuất được phẩm này (nghĩa là, thuốc).

Liều lượng mà các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng có thể thay đổi trong giới hạn phạm vi rộng và tất nhiên sẽ được điều chỉnh phù hợp với các yêu cầu cụ thể trong từng trường hợp cụ thể. Nói chung, trong trường hợp sử dụng hợp chất có công thức (I) chung qua đường tĩnh mạch với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg một người là phù hợp, mặc dù giới hạn trên cũng có thể vượt quá khi cần thiết.

Ví dụ về dạng liều dùng qua đường tĩnh mạch thích hợp là dung dịch nước vô trùng chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg. Dung dịch nước vô trùng để sử dụng qua đường tĩnh mạch này có thể thu được ví dụ bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 500 mg trong nước (ví dụ khoảng 50 mL) và điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 8, tốt hơn là trong khoảng 7 bằng cách thêm dung dịch nước natri hydroxit. Quy trình này được hoàn thành bằng cách tiệt trùng cuối cùng bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Ví dụ về chế phẩm sol khí có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100 mg, trong dung dịch đệm thích hợp, ví dụ, dung dịch đệm phosphat, bổ sung chất điều chỉnh độ trương, ví dụ, muối như natri clorua, nếu muốn. Dung dịch này có thể được lọc, ví dụ, bằng cách sử dụng màng lọc 0,2 μm , để loại bỏ tạp chất và chất gây ô nhiễm.

Cách sử dụng

Các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng có các đặc tính dược lý có giá trị cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh phát sinh, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*.

Các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng biểu hiện hoạt tính như kháng sinh, cụ thể là kháng sinh kháng loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn là kháng sinh kháng *Acinetobacter baumannii*, cụ thể hơn là kháng sinh đặc hiệu mầm bệnh kháng *Acinetobacter baumannii*.

Các hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của chúng có thể được sử dụng làm kháng sinh, tức là thành phần được kháng khuẩn thích hợp trong việc điều trị và ngăn ngừa nhiễm khuẩn, cụ thể là trong việc điều trị và ngăn ngừa nhiễm khuẩn gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn là trong việc điều trị và ngăn ngừa nhiễm khuẩn gây ra bởi *Acinetobacter baumannii*.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với các được chất khác, để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh liên quan, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*.

Một khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến được phẩm chứa các hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên và một hoặc nhiều tá được dụng.

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến được phẩm chứa các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên và một hoặc nhiều tá được dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh liên quan, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*.

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên để sử dụng làm các chất có hoạt tính trị liệu, đặc biệt là để sử dụng làm chất có hoạt tính trị liệu để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh liên quan, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*.

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh liên quan, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*.

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh liên quan, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên.

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh liên quan, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*.

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên cho việc bào chế thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng và các bệnh liên quan, cụ thể là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiết niệu, và nhiễm trùng vết thương, gây ra bởi mầm bệnh, cụ thể là bởi vi khuẩn, cụ thể hơn là gây ra bởi loài *Acinetobacter*, cụ thể hơn nữa là bởi *Acinetobacter baumannii*. Các thuốc này chứa các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng như được xác định ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị các nhiễm trùng và các bệnh liên quan gây ra bởi vi khuẩn Gram âm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị các nhiễm trùng và các bệnh liên quan gây ra bởi mầm bệnh 'ESKAPE' (*Enterococcus faecium*,

Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* và loài *Enterobacter* & *E. coli*) hoặc kết hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị nhiễm trùng bệnh viện.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị các nhiễm trùng và các bệnh gây ra bởi vi khuẩn đa kháng thuốc (MDR), cụ thể là bởi MDR *A. baumannii*.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị các nhiễm trùng và các bệnh liên quan gây ra bởi vi khuẩn kháng Carbapenem, cụ thể là *A. baumannii* kháng Carbapenem.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách tham khảo các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, chúng không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

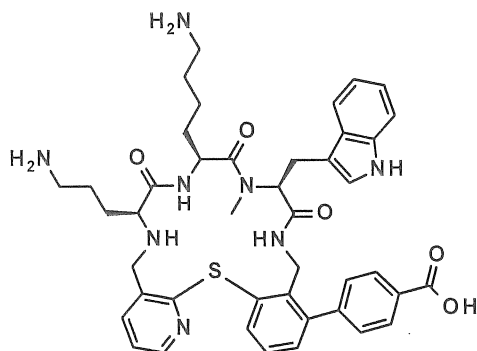
Tất cả ví dụ và chất trung gian được điều chế dưới áp suất nitơ nếu không có quy định khác.

Các chữ viết tắt được sử dụng

aq. = nước; CAS-RN = Số đăng ký Dịch vụ tóm tắt hóa chất; HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao; MPLC = sắc ký lỏng áp suất trung bình; MS = quang phổ khối; sat. = bão hòa.

Ví dụ 1

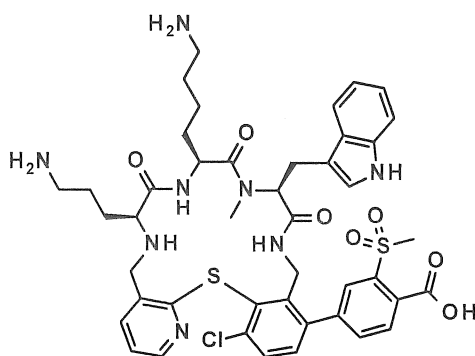
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatricyclo[19.4.0.03,8]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic



tert-Butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazacycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1; 2,15 g, 1,97 mmol), axit 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylboronic (CAS-RN 850568-54-6; 675 mg, 2,95 mmol) và natri cacbonat (521 mg, 4,91 mmol) được hòa tan trong dioxan / nước 6:1 (22 mL). Hỗn hợp phản ứng được phun khí agon trong 2 phút trong khi chạy siêu âm bình trong bể siêu âm. Sau đó tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (459 mg, 393 μ mol) được thêm vào, tiếp tục loại khí trong 2 phút, sau đó ống được đóng lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được phân tách thành etyl axetat và 1 M dung dịch aq. natri cacbonat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô (1,95 g, bột màu cam nhạt). Vật liệu được tinh chế bằng MPLC sử dụng pha đảo RediSep Rf Gold® C18 (cột 100 g, cỡ hạt 20–40 μ M) làm pha tĩnh và gradien từ nước (+axit trifloaxetic 0,05%) đến axetonitril làm chất rửa giải. Sau khi làm đông khô, thu được 2,21 g sản phẩm màu vàng nhạt. Vật liệu này được hòa tan trong diclometan (22 mL) và được xử lý ở nhiệt độ phòng bằng axit trifloaxetic (22 mL, 295 mmol), sau đó sau 90 phút hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không. Phần dư được hòa tan trong nước (22 mL), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được làm đông khô. Cặn được hòa tan trong nước/axetonitril 10:1 và được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột pha đảo C18 (Phenomenex Gemini-NX 5u 110A, 100 x 30 mm), và gradien từ nước (+axit trifloaxetic 0,05%) đến axetonitril làm chất rửa giải. Làm đông khô các phần tinh khiết tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề là muối tetrakis(trifloaxetat) (1,65 g, 67%). Bột đông khô trắng, MS: 791,7 $[M+H]^+$.

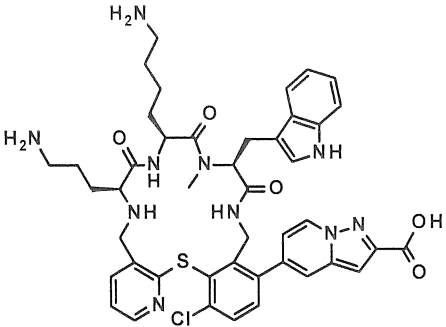
Ví dụ 2

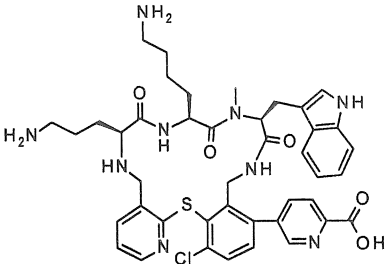
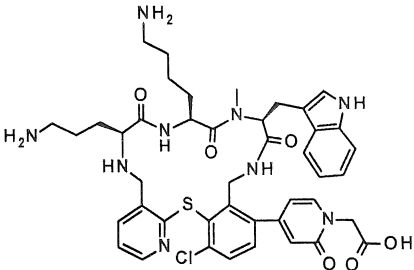
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-metylsulfonyl-benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat và axit 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylboronic lần lượt bằng tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat [CAS-RN 2097294-18-1] và tert-butyl 2-(metylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (chất trung gian 6). Bột đông khô trắng, MS: 903,3 [M+H]⁺.

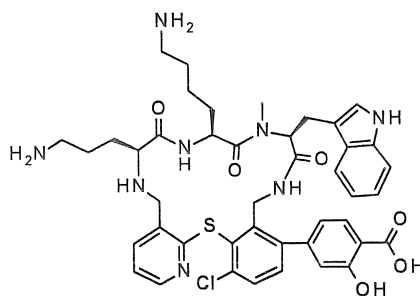
Các ví dụ sau được tạo ra tương tự như ví dụ 2, thay tert-butyl 2-(metylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat bằng thuốc thử Bo thích hợp:

Số	Tên hóa học	Thuốc thử Bo	MS, m/z
2.01	Axit 5-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxylic 	Axit [2-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]–pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]boronic (chất trung gian 8)	865,3 [M+H] ⁺

2.02	Axit 5-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl]pyridin-2-carboxylic 	tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinat [CAS-RN 1354356-24-3]	826,3 [M+H] ⁺
2.03	Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic 	Axit (1-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)boronic (chất trung gian 7)	856,3 [M+H] ⁺

Ví dụ 3

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaen-22-yl]-2-hydroxybenzoic



Bước 1: tert-Butyl 3-(((7S,10S,13S)-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-17-(3-hydroxy-4-(metoxycarbonyl)phenyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat

tert-Butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (CAS-RN 2097294-18-1; 250 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (6 mL) và nước (1 mL), sau đó metyl 2-hydroxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (CAS-RN 1073371-99-9; 256 mg, 922 μ mol) và kali cacbonat (95 mg, 0,69 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được phun khí agon trong 2 phút trong khi chạy siêu âm bình trong bể siêu âm. Sau đó 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen diclopaladi(II) (51,3 mg, 69,2 μ mol) được thêm vào, và tiếp tục loại khí trong 2 phút nữa. Ống sau đó được đóng kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C dưới bức xạ vi sóng trong 90 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng được phân tách thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magie sulfat, lọc, và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (silica gel; heptan–(etyl axetat/metanol 9:1) gradien) để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (160 mg, 60%) là chất rắn trắng.

Bước 2: Axit 4-((7S,10S,13S)-13-((1H-Indol-3-yl)metyl)-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-17-yl)-2-hydroxybenzoic

Thêm dung dịch natri hydroxit (80 mg, 2,0 mmol) trong nước (1 mL) vào dung dịch tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-17-(3-hydroxy-4-(metoxycarbonyl)phenyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (160mg, 138 μ mol) trong tetrahydrofuran (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được phun bằng agon và được đóng kín, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ, sau đó axit hóa tới độ pH

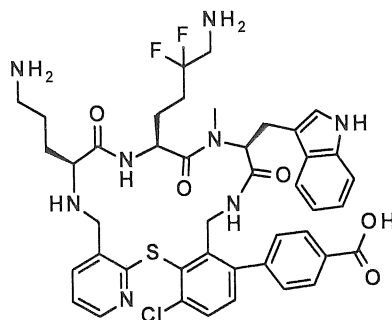
3 bằng cách thêm 1 M dung dịch aq. axit clohydric. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô đặc. Sắc ký (silica gel; gradien heptan–(etyl axetat/metanol 9:1)) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (30 mg, 21%) là chất rắn trắng.

Bước 3: Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3(8),4,6,22,24-hexaen-22-yl]-2-hydroxybenzoic

Hỗn hợp axit 4-((7S,10S,13S)-13-((1H-indol-3-yl)metyl)-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-17-yl)-2-hydroxyaxit benzoic (30 mg, 28,8 μmol), dung dịch aq. axit clohydric 37% (500 μL) và tetrahydrofuran (500 μL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h, sau đó pha loãng với nước (20 mL) và được phun bằng nitơ để loại hầu hết tetrahydrofuran. Làm đông khô tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (23 mg, 96%). Bột đông khô trắng, MS: 841,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 4

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Amino-3,3-diflo-butyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic

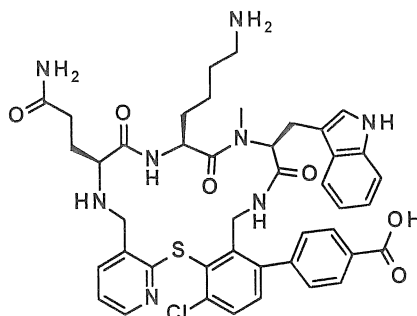


Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng

tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,3-diflobutyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.09). Bột đông khô trắng, MS: 861,4 [M+H]⁺.

Ví dụ 5

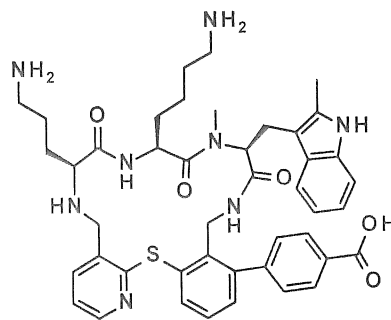
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-amino-3-oxo-propyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-[(tert-butoxy)carbonyl]amino)butyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-11-{2-[(triphenylmetyl)carbamoyl]etyl}-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.05). Bột đông khô trắng, MS: 839,6 [M+H]⁺.

Ví dụ 6

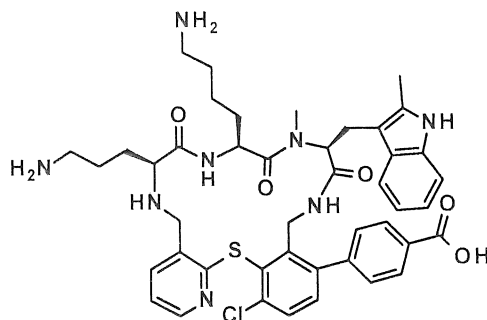
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl] benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.12). Bột đông khô trắng, MS: 805,5 [M+H]⁺.

Ví dụ 7

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl] benzoic

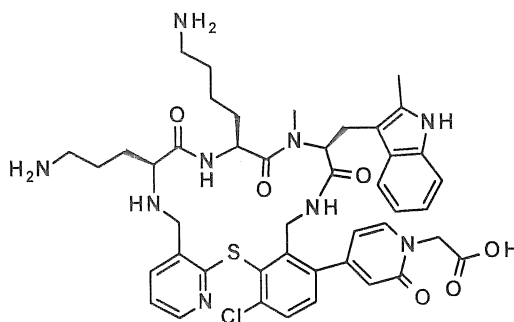


Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng

tert-butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0[^]{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.11). Bột đông khô trắng, MS: 839,6 [M+H]⁺.

Ví dụ 7.01

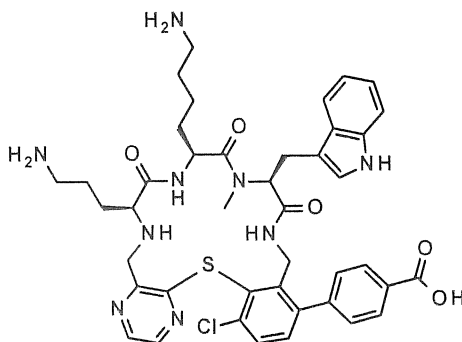
Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 7, thay axit 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylboronic bằng axit (1-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)boronic (chất trung gian 7). Bột đông khô trắng, MS: 870,7 [M+H]⁺.

Ví dụ 8

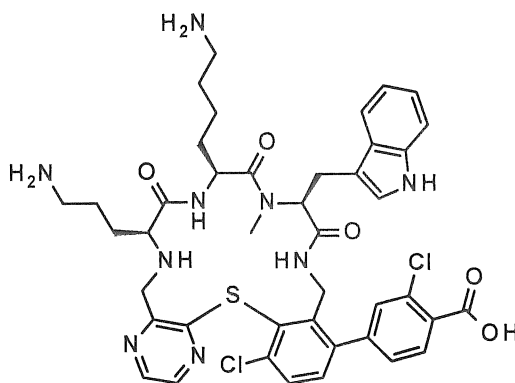
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic

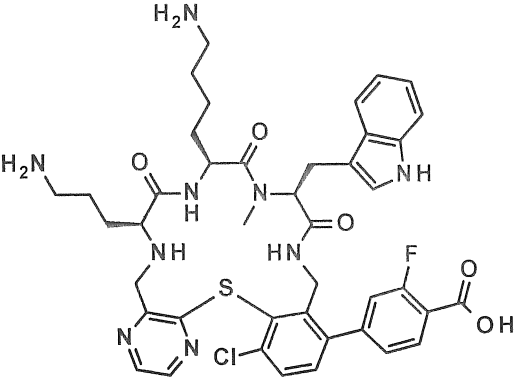
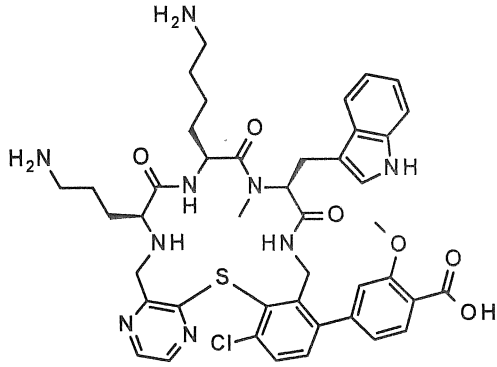


Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadecin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.01). Bột đông khô trắng, MS: 826,3 [M+H]⁺.

Các ví dụ sau được tạo ra tương tự như ví dụ 8, thay axit 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylboronic bằng thuốc thử Bo thích hợp:

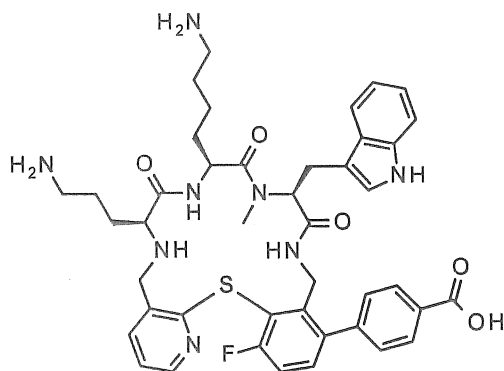
Số	Tên hóa học	Thuốc thử Bo	MS, m/z
8.01	Axit 2-clo-4-[rac-(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.0 ^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl] benzoic	Axit 4-borono-2-clobenzoic [CAS-RN 136496-72-5]	860,2 [M+H] ⁺



8.02	Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-flo-benzoic 	tert-butyl 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat [CAS-RN 1351501-00-2]	844,3 [M+H] ⁺
8.03	Axit 2-metoxi-4-[rac-(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic 	tert-butyl 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (chất trung gian 6.01)	856,3 [M+H] ⁺

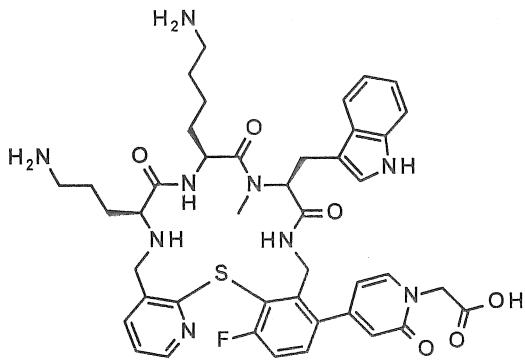
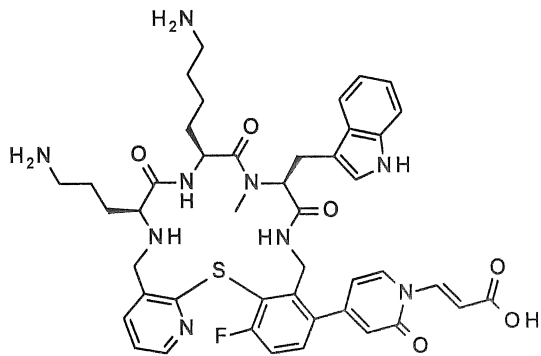
Ví dụ 9

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



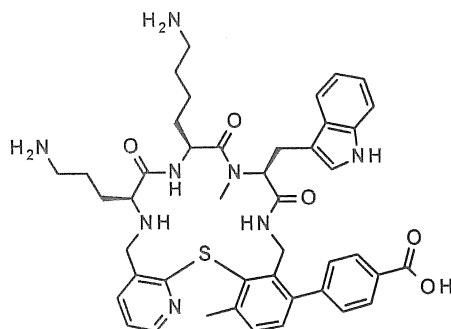
Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-flo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.02). Bột đông khô trắng, MS: 809,4 [M+H]⁺.

Các ví dụ sau được tạo ra tương tự như ví dụ 2, thay axit 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylboronic bằng thuốc thử Bo thích hợp:

Số	Tên hóa học	Thuốc thử Bo	MS, m/z
9.01	Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-fluoro-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosan-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]acetic 	Axit (1-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-2-dihydropyridin-4-yl)boronic (chất trung gian 7)	840,6 [M+H] ⁺
9.02	Axit (E)-3-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-fluoro-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosan-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]prop-2-enoic 	Axit (E)-(1-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-dihydropyridin-4-yl)boronic (chất trung gian 9)	852,3 [M+H] ⁺

Ví dụ 10

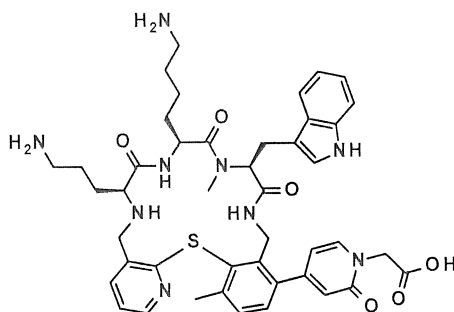
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16,25-dimethyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosan-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12,20-dimetyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.06). Bột đông khô trắng, MS: 805,4 [M+H]⁺.

Ví dụ 10.01

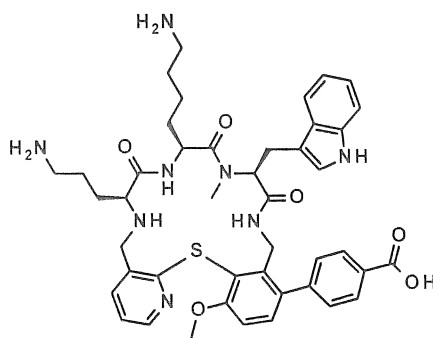
Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16,25-dimetyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 10, thay axit 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylboronic bằng axit (1-(2-(tert-butoxy)-2-oxoetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)boronic (chất trung gian 7). Bột đông khô trắng, MS: 836,4 [M+H]⁺.

Ví dụ 11

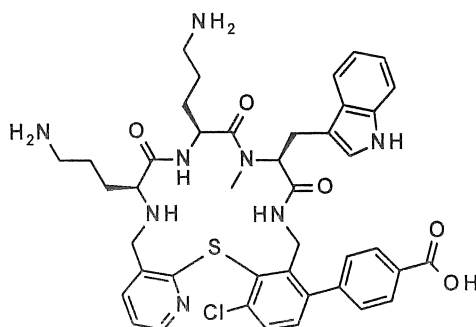
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-25-metoxi-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-[[tert-butoxy]carbonyl]amino)butyl)-11-(3-[[tert-butoxy]carbonyl]amino)propyl)-25-metoxi-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.10). Bột đông khô trắng, MS: 821,6 [M+H]⁺.

Ví dụ 12

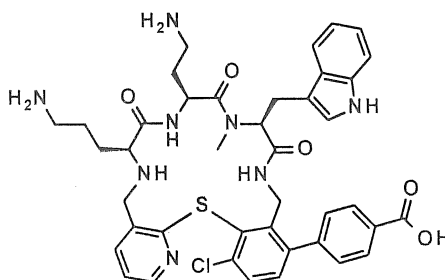
Axit 4-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-Aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadecin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-(((11S,14S,17S)-22-brom-11,14-bis(3-((tert-butoxy)carbonyl)amino)propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.03). Bột đông khô trắng, MS: 811,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 13

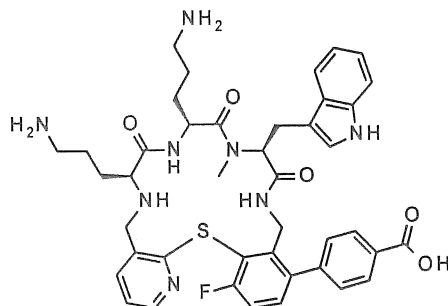
Axit 4-(((11S,14S,17S)-14-(2-Aminoetyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-yl)metyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadecin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-(((11S,14S,17S)-22-brom-14-(2-((tert-butoxy)carbonyl)amino)etyl)-11-(3-((tert-butoxy)carbonyl)amino)propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.13). Bột đông khô trắng, MS: 797,5 [M+H]⁺.

Ví dụ 14

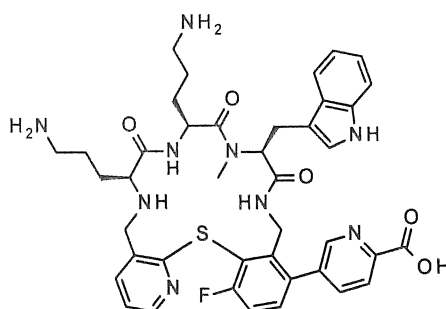
Axit 4-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-Aminopropyl)-25-fluoro-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự với ví dụ 1, thay thế tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-methyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadecin-13-yl)methyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-11,14-bis(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-fluoro-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)methyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.04). Bột đông khô trắng, MS: 795,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 14.01

Axit 5-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-Aminopropyl)-25-fluoro-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]pyridin-2-carboxylic

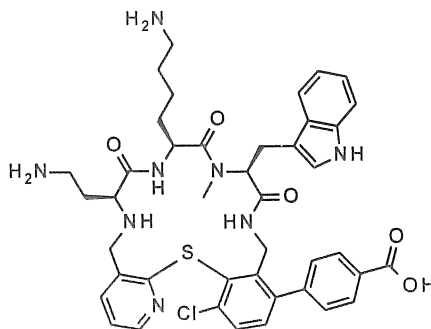


Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 14, thay axit 4-(tert-butoxycarbonyl)phenylboronic bằng tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)picolinat [CAS-RN 1354356-24-3]. Bột đông khô trắng, MS: 796,6 [M+H]⁺.

Ví dụ 15

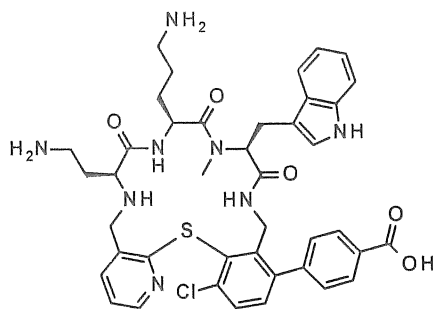
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(2-aminoethyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-([(tert-butoxy)carbonyl]amino)butyl)-11-(2-([(tert-butoxy)carbonyl]amino)etyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0³,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.07). Bột đông khô trắng, MS: 811,4 [M+H]⁺.

Ví dụ 16

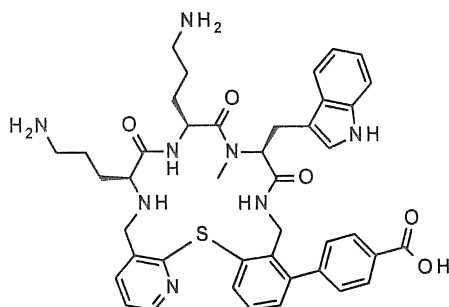
Axit 4-[(11S,14S,17S)-11-(2-Aminoethyl)-14-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-11-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}etyl)-14-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0[^]{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.08). Bột đông khô trắng, MS: 797,6 [M+H]⁺.

Ví dụ 17

Axit 4-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-Aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic

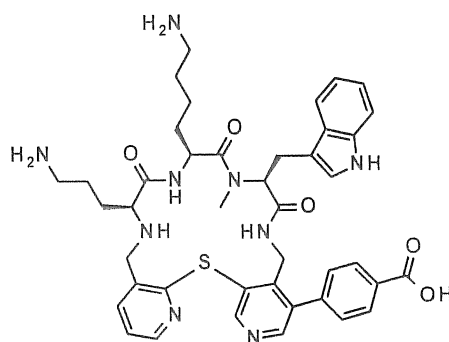


Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng

tert-butyl 3-{{[(11S,14S,17S)-22-brom-11,14-bis(3-{{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0[^]{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl]metyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.14). Bột đông khô trắng, MS: 777,4 [M+H]⁺.

Ví dụ 18

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như ví dụ 1, thay tert-butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-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-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1]thia[5,8,11,14]tetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-{{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexaazatrixyclo[19.4.0.0[^]{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl]metyl}-1H-idol-1-carboxylat (chất trung gian 1.15). Bột đông khô trắng, MS: 792,7 [M+H]⁺.

Các chất trung gian

Quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit

1. Tổng hợp peptit pha rắn

Trình tự tripeptit được tổng hợp thủ công thông qua quy trình tổng hợp pha rắn tiên tiến (hóa học Fmoc) như được dẫn chứng bằng ví dụ: Kates and Albericio, Eds., "Solid Phase Synthesis: A practical guide", Marcel Dekker, New York, Basel, 2000.

Nhựa 2-clo-tritylclorua trơ rắn (1,6 meq/g, 100-200 mắt lưới) được sử dụng. Nhựa này được nạp bằng axit amin thứ nhất (0,6 đương lượng) và diisopropyletylamin (8 đương lượng) trong diclometan khô qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa nhiều lần bằng N,N-dimetylformamit và diclometan, nhóm bảo vệ 9-florenylmetoxycarbonyl được cắt bỏ bằng hỗn hợp piperidin 50% trong diclometan/N,N-dimetylformamit (1:1) trong N,N-dimetylformamit trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa bằng N,N-dimetylformamit, diclometan và metanol, nhựa được làm khô trong chân không ở nhiệt độ phòng qua đêm. Quá trình nạp nhựa được xác định thông qua việc tăng khối lượng.

Axit amin thứ hai được ghép cặp với 4 đương lượng 2-clo-1-metylpyridinium iodua làm thuốc thử ghép cặp, 6 đương lượng N,N-diisopropyletylamin trong diclometan/N,N-dimetylformamit (1:1) qua đêm ở nhiệt độ phòng. Nhựa được rửa nhiều lần bằng N,N-dimetylformamit và diclometan và tỷ lệ ghép cặp được kiểm soát bởi bước cắt thử nghiệm.

Nhóm 9-florenylmetoxycarbonyl từ dipeptit được cắt bằng hỗn hợp piperidin/diclometan/N,N-dimetylformamit (2:1:1) trong tối đa 5 phút, sau đó rửa bằng N,N-dimetylformamit và diclometan. Tỷ lệ cắt lại được kiểm soát bằng bước cắt thử nghiệm.

Axit amin thứ ba được ghép cặp bằng cách sử dụng 4 đương lượng O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-hexaflophosphat làm thuốc thử ghép cặp và 6 đương lượng diisopropyletylamin. Các cặp hoàn chỉnh được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 2 đến 4 giờ với tỷ lệ ghép cặp lại được kiểm soát bởi bước cắt thử nghiệm.

Nhóm 9-florenylmetoxycarbonyl từ tripeptit được cắt bằng hỗn hợp piperidin 20% trong N,N-dimetylformamit trong 2 lần 15-20 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó rửa bằng N,N-dimetylformamit và diclometan (bước cắt thử nghiệm).

2. Phản ứng amin hóa khử:

Nhựa với tripeptit được rửa bằng diclometan, tether tương ứng được hòa tan trong hỗn hợp 1-metyl-2-pyrrolidon/trimetyl orthoformat/axit axetic (49,7/49,7/0,6) và dung dịch được thêm vào nhựa. Hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ phòng trong 30 phút lên tới 3 giờ, sau đó 10 đương lượng natri xyanobohydrua được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được lắc ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cuối cùng, nhựa được rửa bằng N,N-dimetylformamit, diclometan, metanol/diclometan (1:1) và N,N-dimetylformamit.

Nhóm 9-florenylmetoxycarbonyl trên tether được cắt bằng hỗn hợp piperidin 20% trong N,N-dimetylformamit trong 2 lần 15-20 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó rửa bằng N,N-dimetylformamit và diclometan (bước cắt thử nghiệm).

3. Cắt:

Dung dịch hỗn hợp cắt hexafloisopropanol 20% trong diclometan được thêm vào nhựa và hỗn hợp được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ phòng. Nhựa được lọc ra và dung dịch được làm bay hơi đến khô. Cặn được hòa tan trong nước/axetonitril và được làm đông khô.

4. Tạo vòng:

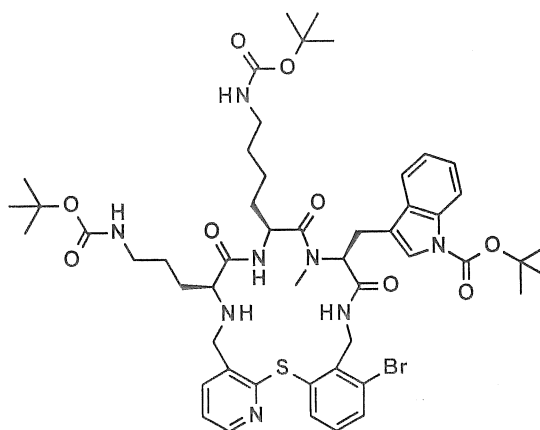
Hợp chất mạch thẳng thô thu được được tạo vòng bằng cách hòa tan bột trong N,N-dimetylformamit. 1,2 đương lượng O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetrametylruroni-um-hexaflophosphat và 5 đương lượng diisopropyletylamin được thêm vào và hỗn hợp phản ứng khuấy ở nhiệt độ phòng. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng HPLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc, và làm bay hơi. Phần dư được chạy sắc ký bằng silica gel sử dụng gradien heptan–etyl axetat làm chất rửa giải tạo ra sản phẩm thô.

5. Tinh chế

Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) sử dụng cột Phenomenex Gemini-NX 5u 110A (100 x 30 mm) làm pha tĩnh và gradien từ nước (+axit trifloaxetic 0,05%) đến axetonitril làm chất rửa giải. Các phần được thu lại và phân tích bằng LC/MS. Mẫu sản phẩm tinh khiết được kết hợp và được làm đông khô. Nhận dạng sản phẩm thu được thông qua phép ghi phổ khối.

Chất trung gian 1

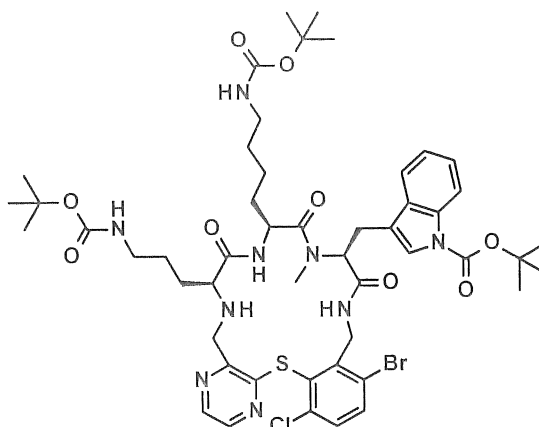
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0[^]{3,8}]]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, N⁶-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-lysin [CAS-RN 71989-26-9] là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat (chất trung gian 2) là tether. Chất rắn trắng, MS: 1051,7 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.01

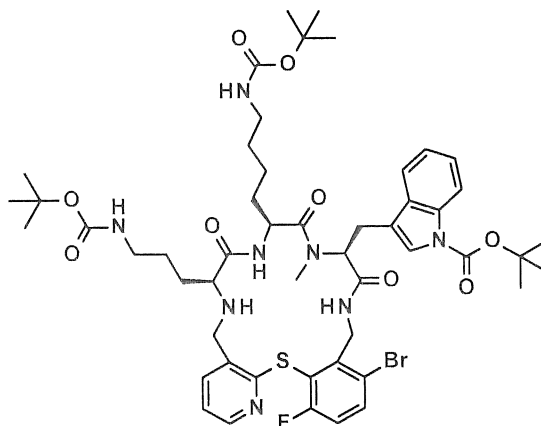
tert-Butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrazino[2,3-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 1, thay 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamát bằng 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-(3-formylpyrazin-2-yl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamát (chất trung gian 3). Chất rắn trắng nhạt, MS: 1084,9 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.02

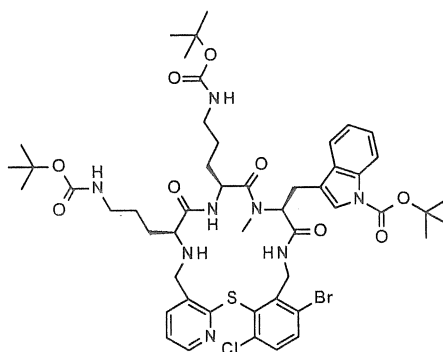
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-11,14-bis(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-flo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 1, thay 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamát bằng (9H-floren-9-yl)metyl 6-brom-3-flo-2-((3-formylpyridin-2-yl)thio)benzylcarbamát (chất trung gian 2.01). Chất rắn trắng, MS: 1067,7 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.03

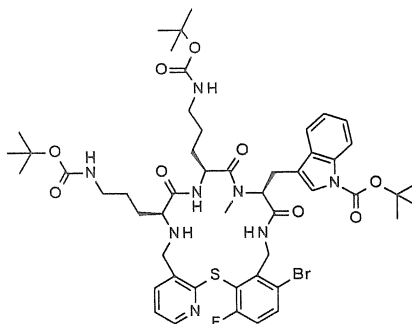
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-11,14-bis(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, N⁵-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-ornithin (CAS-RN 109425-55-0) là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat [CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1069,8 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.04

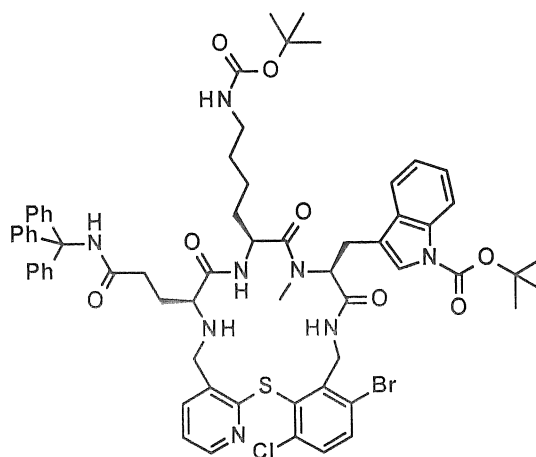
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-11,14-bis(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-flo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 1.03, thay 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamát bằng (9H-floren-9-yl)metyl 6-brom-3-flo-2-((3-formylpyridin-2-yl)thio)benzylcarbamát (chất trung gian 2.01). Chất rắn trắng, MS: 1053,7 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.05

tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-11-{2-[(triphenylmetyl)carbamoyl]etyl}-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0[^]{3,8}]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat

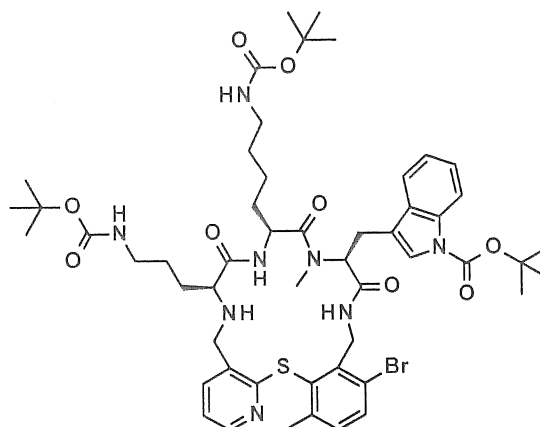


Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, N⁶-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-lysin (CAS-RN 71989-26-9) là axit amin thứ hai, N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-N-(triphenylmetyl)-L-glutamin [CAS-RN 132327-80-1] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-

9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamát
[CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1239,9 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.06

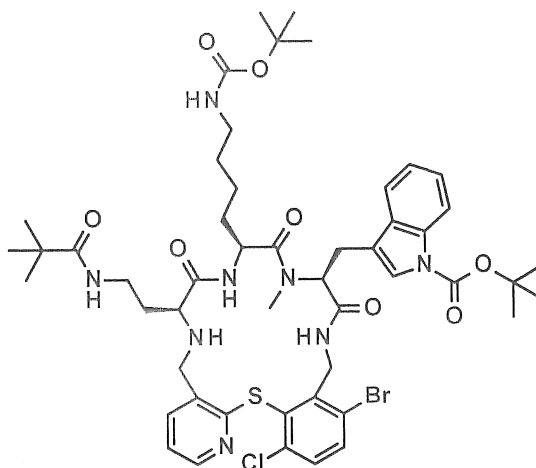
tert-Butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-12,20-dimetyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadecin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 1, thay 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamát bằng 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]carbamát (chất trung gian 2.02). Chất rắn trắng, MS: 1063,6 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.07

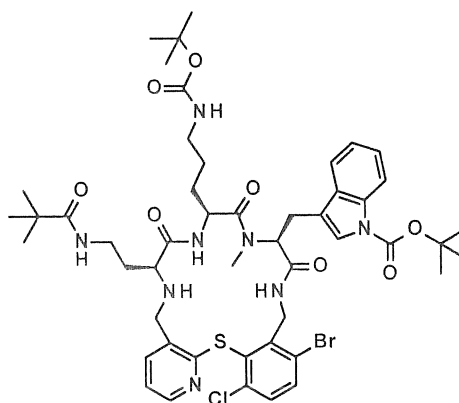
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}etyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, N⁶-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-lysin [CAS-RN 71989-26-9] là axit amin thứ hai, axit (S)-4-[[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-2-[[[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino]-butanoic [CAS-RN 125238-99-5] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat [CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1069,8 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.08

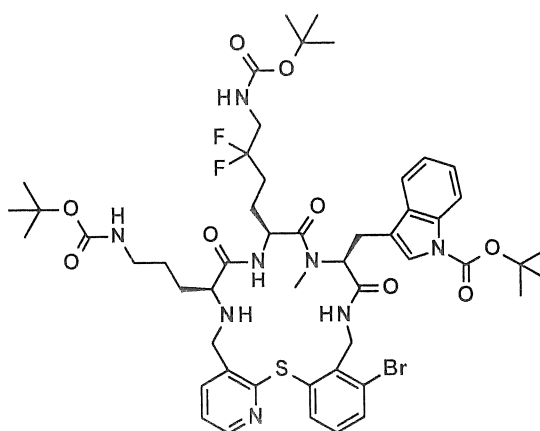
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-11-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}etyl)-14-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, N⁵-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ hai, axit (S)-4-[[[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]amino]-2-[[[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino]-butanoic [CAS-RN 125238-99-5] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat [CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1055,8 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.09

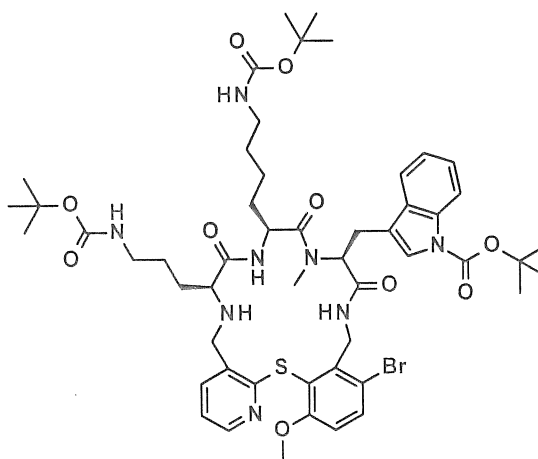
tert-Butyl 3-(((7S,10S,13S)-17-brom-10-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,3-diflobutyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-20-clo-12-metyl-8,11,14-trioxo-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydrobenzo[b]pyrido[3,2-p][1,5,8,11,14]thiatetraazaxycloheptadexin-13-yl)metyl)-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, axit (2S)-6-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(9H-floren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5,5-diflo-hexanoic (chất trung gian 5) là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat [CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1119,1 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.10

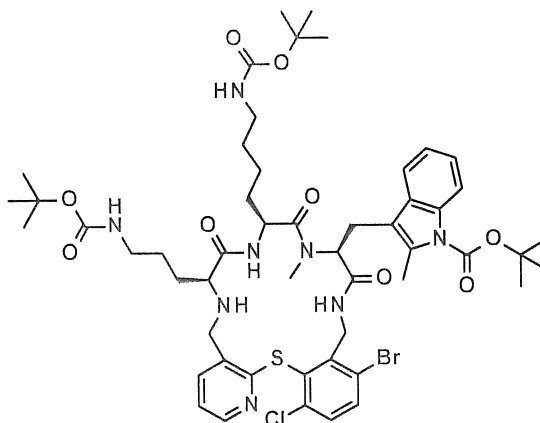
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-metoxi-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 1, thay 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat bằng 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metoxi-phenyl]metyl]carbammat (chất trung gian 2.03). Chất rắn trắng nhạt, MS: 1079,8 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.11

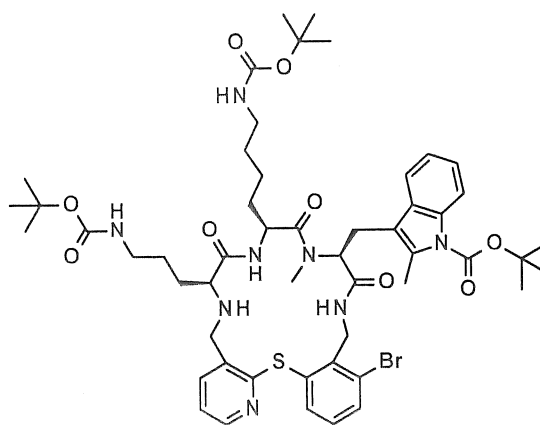
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng axit (2S)-2-[9H-floren-9-ylmetoxycarbonyl(metyl)amino]-3-[2-metyl-1-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]indol-3-yl]propanoic (chất trung gian 4) là axit amin thứ nhất, N⁶-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-lysin [CAS-RN 71989-26-9] là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat [CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1097,5 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.12

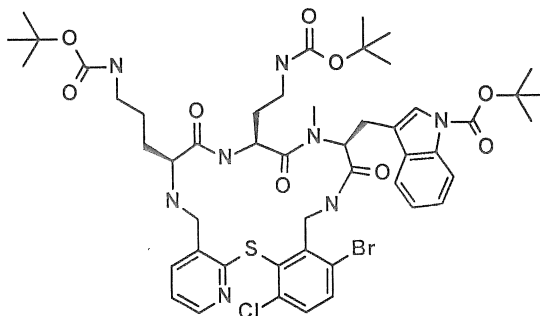
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng axit (2S)-2-[9H-floren-9-ylmetoxycarbonyl(metyl)amino]-3-[2-metyl-1-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]indol-3-yl]propanoic (chất trung gian 4) là axit amin thứ nhất, N⁶-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-lysin [CAS-RN 71989-26-9] là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat (chất trung gian 2) là tether. Chất rắn trắng, MS: 1063,7 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.13

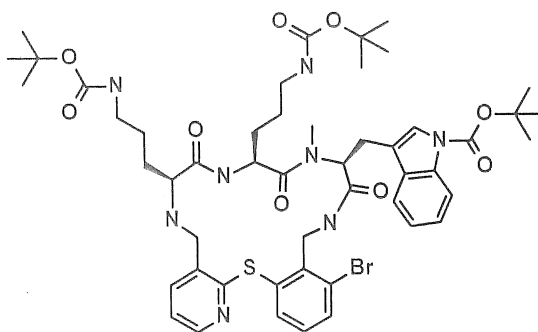
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}ethyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-25-clo-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, axit (S)-4-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]amino]-2-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]amino]-butanoic [CAS-RN 125238-99-5] là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamate [CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1056,0 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.14

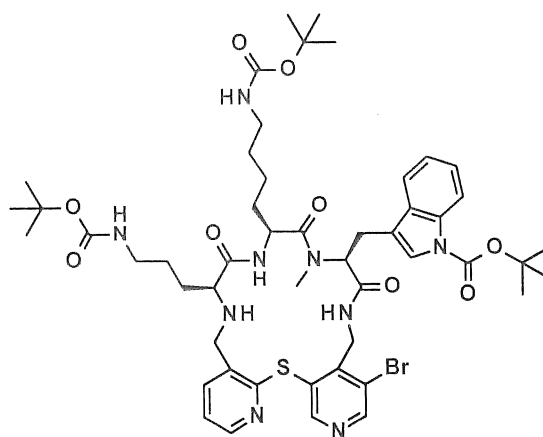
tert-Butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-11,14-bis(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ nhất, N⁵-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N²-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ ba, và 9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamate [CAS-RN 2097290-48-5] là tether. Chất rắn trắng, MS: 1035,5 [M+H]⁺.

Chất trung gian 1.15

tert-butyl 3-{[(11S,14S,17S)-22-brom-14-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}butyl)-11-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}propyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexaazatrixyclo[19.4.0.0^{3,8}]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-17-yl)metyl}-1H-idol-1-carboxylat

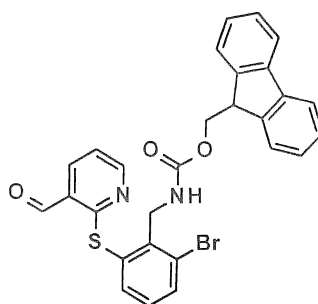


Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra theo quy trình chung để tổng hợp vòng lớn peptit, sử dụng 1-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-N-[(9H-floren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-metyl-L-tryptophan [CAS-RN 197632-75-0] là axit amin thứ

nhất, N⁶-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N²-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-lysin [CAS-RN 71989-26-9] là axit amin thứ hai, N⁵-[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-N²-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-ornithin [CAS-RN 109425-55-0] là axit amin thứ ba, và 9H-fluoren-9-ylmethyl N-[[3-brom-5-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-4-pyridyl]methyl] carbamat (chất trung gian 2.04) là tether. Chất rắn trắng, MS: 1050,8 [M+H]⁺.

Chất trung gian 2

9H-Fluoren-9-ylmethyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]methyl] carbamat



Bước 1: methyl 2-(3-brom-2-formyl-phenyl)sulfanylpinyin-3-carboxylat

Thêm kali tert-butyilat (40,9 g, 365 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-brom-6-florbenzaldehyt (37,0 g, 182 mmol) trong N,N-dimetylformamit (370 mL) và khối lượng phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Sau đó, axit 2-mercaptonicotinic (CAS-RN38521-46-9; 31,1 g, 200 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, kali cacbonat (75,5 g, 547 mmol) được thêm vào, sau đó thêm iodometan (77,6 g, 547 mmol), sau đó sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân tách thành etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sắc ký (silica gel; hexan/diclorometan 85:15) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (27,5 g, 43%). Chất rắn vàng, MS: 351,9 [M+H]⁺.

Bước 2: Etyl 2-[3-brom-2-[(E)-tert-butylsulfinyliminomethyl]phenyl]sulfanylpinyin-3-carboxylat

Thêm 2-metyl-2-propansulfinamit (CAS-RN 146374-27-8; 9,29 g, 76,7 mmol), titan etoxit (73,9 g, 384 mmol) vào dung dịch khuấy chứa methyl 2-(3-brom-2-formyl-phenyl)sulfanylpinyin-3-carboxylat (27,0 g, 76,7 mmol) trong tetrahydrofuran (270 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội,

hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước muối, sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đất diatomit. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, làm khô qua natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (28,5 g, 79%) là gồm màu vàng.

Bước 3: N-[[2-brom-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit

Thêm dung dịch lithi nhôm hydrua (2,5 M trong tetrahydrofuran, 48,4 mL, 121 mmol) vào dung dịch khuấy chứa etyl 2-[3-brom-2-[(E)-tert-butylsulfinyliminometyl]phenyl]sulfanylpyridin-3-carboxylat (28,4 g, 60,5 mmol) trong tetrahydrofuran (284 mL) ở nhiệt độ -40°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 2 giờ, sau đó lượng chất dư được khử bằng cách thêm dung dịch nước bão hòa natri sulfat. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (22,6 g, 87%) là chất bán rắn màu vàng.

Bước 4: [2-[2-(Aminometyl)-3-brom-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua

Thêm dung dịch hydro clorua (4 M trong 1,4-dioxan, 67,5 mL, 270 mmol) vào dung dịch khuấy chứa N-[[2-brom-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (58,0 g, 135 mmol) trong tetrahydrofuran (550 mL) và metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (46,1 g, 94%) là chất rắn trắng nhạt.

Bước 5: 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[[3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl]sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat

Thêm este (Florenylmetoxycarbonyl)hydroxysuxinimit este (CAS-RN 82911-69-1; 51,5 g, 153 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL) vào huyền phù khuấy chứa [2-[2-(aminometyl)-3-brom-phenyl]sulfanyl-3-pyridyl]metanol hydroclorua (46 g, 127 mmol) trong dung dịch nước natri hydrocacbonat 5% (150mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó sau 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được phân tách thành nước và diclometan/metanol 9:1. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi. Sắc ký (silica

gel; diclometan/etyl axetat 19:1) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (34,3 g, hiệu suất 49%) ở dạng chất rắn trắng nhạt.

Bước 6: 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]-metyl]carbammat

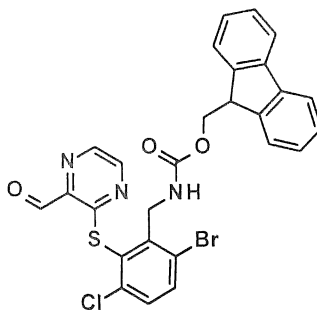
Thêm 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (CAS-RN 87413-09-0; 18,6 g, 43,8 mmol) vào dung dịch 9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-(hydroxymetyl)-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbammat (16,0 g, 29,2 mmol) trong diclometan (160 mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được để đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách thành sat. aq. natri hydrocacbonat và diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô đặc. Sắc ký (silica gel; diclometan/etyl axetat 19:1) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (11,9 g, hiệu suất 68%). Chất rắn trắng nhạt, MS: 545,2 [M+H]⁺.

Các chất trung gian sau được tạo ra tương tự như chất trung gian 2, thay 2-brom-6-flobenzaldehyt bằng aldehyt thích hợp.

Số	Tên hệ thống	Aldehyt	MS (m/z)
2.00	9H-floren-9-ylmetyl N-[[2-brom-6-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]phenyl]metyl]carbamat	2-brom-6-flo-5-metylbenzaldehyt	545,2 [M+H] ⁺
2.01	(9H-floren-9-yl)metyl 6-brom-3-flo-2-((3-formylpyridin-2-yl)thio)benzylcarbamat	5-brom-2,3-diflobenzaldehyt	563,1 [M+H] ⁺
2.02	9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metyl-phenyl]metyl]carbamat	6-brom-2-flo-3-metylbenzaldehyt	559,2 [M+H] ⁺
2.03	9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-2-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-3-metoxi-phenyl]metyl]carbamat	6-brom-2-flo-3-metoxi-benzaldehyt	575,1 [M+H] ⁺
2.04	9H-floren-9-ylmetyl N-[[3-brom-5-[(3-formyl-2-pyridyl)sulfanyl]-4-pyridyl]metyl]carbamat	3,5-dibrom-4-pyridincarboxaldehyt	546,1 [M+H] ⁺

Chất trung gian 3

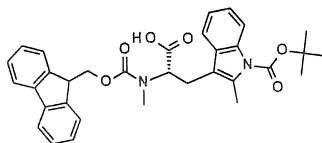
9H-floren-9-ylmetyl N-[[6-brom-3-clo-2-(3-formylpyrazin-2-yl)sulfanyl-phenyl]metyl]carbamat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 2, thay 2-brom-6-flobenzaldehyt ở bước 1 bằng 6-brom-3-clo-2-flobenzaldehyt và axit 2-mercaptopyrazin-2-carboxylic ở bước 1 bằng axit 3,4-dihydro-3-thioxo-2-pyrazincarboxylic [CAS-RN 36931-81-4]. Chất rắn trắng, MS: 580,0 [M+H]⁺.

Chất trung gian 4

Axit (2S)-2-[9H-floren-9-ylmetoxycarbonyl(metyl)amino]-3-[2-metyl-1-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]indol-3-yl]propanoic



Bước 1: tert-Butyl 3-[(1Z)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-metoxo-3-oxoprop-1-en-1-yl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat

Thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (13,2 g, 86,7 mmol) vào dung dịch khuấy chứa (±)-benzyloxycarbonyl-alpha-phosphonoglyxin trimetyl este (CAS-RN 88568-95-0; 28,7 g, 86,9 mmol) trong diclometan (250 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, dung dịch tert-butyl 3-formyl-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (CAS-RN 885524-92-5; 15,0 g, 57,9 mmol) trong diclometan (50 mL) được thêm vào, sau đó sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được phân tách thành etyl axetat và dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi. Sắc ký (silica gel; gradien hexan-ethyl axetat) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (22 g, 81%). Chất rắn trắng nhạt, MS: 465,2 [M+H]⁺.

Bước 2: tert-Butyl 3-[(2S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-metoxo-3-oxopropyl]-2-metyl-idol-1-carboxylat

Trong buồng thao tác (< 2 ppm O₂), tert-butyl 3-[(1Z)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-metoxo-3-oxoprop-1-en-1-yl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (10,5 g, 22 mmol), [(1,2,5,6-η)-1,5-xyclooctadien][(2S,2'S,5S,5'S)-1,1'-(1,2-phenylen)bis[2,5-dietylphospholan-κP]]-rodi(1+) triflometansulfonat (CAS-RN 142184-30-3; 107 mg, 0,148 mmol) và metanol (100 mL) được kết hợp trong nồi hấp bằng thép. Dung dịch vàng cam được phun ba lần bằng hydro (18 bar), sau đó khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 24 giờ dưới áp suất hydro (50 bar), sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (100 mL) và được xử lý bằng carbon hoạt tính (1,5 g), khuấy trong 1 giờ, sau đó lọc qua đệm silica gel. Sau khi làm bay hơi dung môi, thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (10,5 g, 100%; tỷ lệ đối hình 97,1 : 2,9). Dầu nhớt màu vàng nhạt, MS: 467,2 [M+H]⁺.

Bước 3: tert-Butyl 3-[(2S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat

Thêm paladi (10% trên cacbon hoạt tính, 3,5 g) vào dung dịch được loại khí chứa tert-butyl 3-[(2S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-metoxi-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (18,3 g, 39,2 mmol) trong metanol (200 mL) ở nhiệt độ 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới áp suất hydro (1 bar) trong 6 giờ, sau đó lọc qua đất diatomit. Dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (12,5 g, 95%). Dầu nhớt không màu, MS: 333,2 [M+H]⁺.

Bước 4: tert-Butyl 3-[(2S)-3-metoxi-2-[(2-nitrobenzen)sulfonamido]-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat

Thêm 2-nitrobenzensulfonylclorua (10,4 g, 46,9 mmol) vào dung dịch tert-butyl 3-[(2S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (13,0 g, 39,1 mmol) trong hỗn hợp dung dịch sat. aq. natri bicacbonat (300 mL) và dioxan (300 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, độ pH của dung dịch nước được điều chỉnh tới 7,0 bằng 0,5 M dung dịch aq. axit clohydric và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối; làm khô qua natri sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký (silica gel; gradien hexan-ethyl axetat) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (17,5 g, 86%). Chất rắn dính màu vàng, MS: 518,4 [M+H]⁺.

Bước 5: tert-Butyl 3-[(2S)-3-metoxi-2-[N-metyl(2-nitrobenzen)sulfonamido]-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat

Thêm metyl iodua (24,0 g, 169 mmol) vào hỗn hợp khuấy chứa tert-butyl 3-[(2S)-3-metoxi-2-[(2-nitrobenzen)sulfonamido]-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (17,5 g, 33,8 mmol) và kali cacbonat (16,4 g, 118 mmol) trong N,N-dimetylformamit (150 mL) và khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được đổ vào nước lạnh và chất rắn thu được được lọc, rửa nhiều lần bằng nước sau đó bằng hexan và cuối cùng làm khô trong chân không cao, thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (15 g, 83%). Chất rắn vàng nhạt, MS: 532,2 [M+H]⁺.

Bước 6: tert-Butyl 3-[(2S)-3-metoxi-2-(metylamino)-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat

Thêm thiophenol (3,48 g, 31,6 mmol) và kali cacbonat (11,0 g, 79,0 mmol) vào dung dịch tert-butyl 3-[(2S)-3-metoxo-2-[N-metyl(2-nitrobenzen)sulfonamido]-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (14,0 g, 26,3 mmol) trong N,N-dimetylformamit (140 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được phân tách thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi. Sắc ký (silica gel; hexan/etyl axetat 1:3) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (7,3 g, 80%). Chất lỏng không màu, MS: 346,7 [M+H]⁺.

Bước 7: Axit (2S)-3-{1-[(tert-Butoxy)carbonyl]-2-metyl-1H-indol-3-yl}-2-(metylamino)propanoic

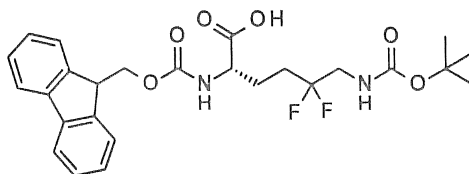
Thêm lithi hydroxit monohydrat (2,0 g, 48,8 mmol) vào dung dịch tert-butyl 3-[(2S)-3-metoxo-2-(metylamino)-3-oxopropyl]-2-metyl-1H-idol-1-carboxylat (14,2 g, 41,0 mmol) trong tetrahydrofuran (270 mg) và nước (90 mL) và khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và độ pH của dung dịch nước được điều chỉnh tới 3,0 sử dụng dung dịch aq. axit clohydric 0,5 M. Chất kết tủa được thu lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và hexan, và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (13,5 g, 99%). Chất rắn trắng, MS: 248,2 [M+H]⁺.

Bước 8: Axit (2S)-3-{1-[(tert-Butoxy) carbonyl]-2-metyl-1H-indol-3-yl}-2-{[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino} propanoic

Thêm dung dịch N-(9-florenylmetyloxycarbonyl)oxysuxinimit (CAS-RN Fmoc-OSu CAS 82911-69-1; 16,5 g, 48,7 mmol) trong axetonitril (200 mL) vào dung dịch axit (2S)-3-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]-2-metyl-1H-indol-3-yl}-2-(metylamino)propanoic (13,5 g, 40,6 mmol) trong dung dịch aq. natri hydrocacbonat 5% (200 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ, sau đó dung môi hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần nước được trung hòa bằng dung dịch aq. axit clohydric 0,5 M và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi. Sắc ký (silica gel; gradien hexan–etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (13,5 g, 60%). Chất rắn trắng, MS: 555,4 [M+H]⁺.

Chất trung gian 5

Axit (2S)-6-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-(9H-floren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5,5-diflo-hexanoic



Bước 1: (S)-metyl 6-azido-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat

Thêm một phần natri azit (585 mg, 9,00 mmol) vào dung dịch (S)-metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5,5-diflo-6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)hexanoat (CAS-RN 667464-89-3; 1,39 g, 3,00 mmol) trong N,N-dimetylformamit (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 20 giờ, sau đó được phân tách thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi. Sắc ký (heptan–etyl axetat gradien) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (650 mg, 61%), MS: 329 [M–N₂+H]⁺.

Bước 2: (S)-metyl 6-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat

Thêm nước (10,5 ml) và triphenylphosphin (1,24 g, 4,74 mmol) vào dung dịch (S)-metyl 6-azido-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat (1,30 g, 3,65 mmol) trong tetrahydrofuran (10,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được phân tách thành nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (1,21 g, 100%), MS: 331 [M+H]⁺.

Bước 3: (S)-metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat

Thêm natri cacbonat (191 mg, 1,8 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (720 mg, 3,3 mmol) vào dung dịch (S)-metyl 6-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat (991 mg, 3,0 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL) và nước (5 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó sau 2 giờ hỗn hợp phản ứng được phân tách thành dung dịch sat. aq. natri hydrocacbonat và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc, và

làm bay hơi. Sắc ký (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (1,10 g, 85%).

Bước 4: (S)-metyl 2-((((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat

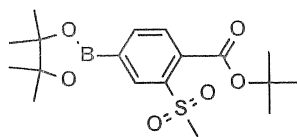
Thêm paladi (10% trên cacbon hoạt tính, 0,40 g, 2,8 mmol) vào dung dịch (S)-metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat (1,20 g, 2,79 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới áp suất hydro (1 bar) trong 4 h ở nhiệt độ phòng, sau đó nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc và phần dư được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL) và nước (10 mL) và được xử lý bằng natri cacbonat (295 mg, 2,79 mmol) và 9-florenylmetyl cloformat (938 mg, 3,62 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, sau đó được chiết bằng ete dầu hỏa/etyl axetat 1:1. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô đặc. Hỗn hợp được chiết bằng PE/EA=2/1 và được rửa bằng nước muối. Sắc ký (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (1,00 g, 69%), MS: 419 $[M-\text{isobuten}-\text{CO}_2+\text{H}]^+$.

Bước 5: Axit (2S)-6-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-(9H-floren-9-ylmetoxycarbonylamino)-5,5-diflo-hexanoic

Thêm dung dịch canxi clorua 1 M (1 M theo tỷ lệ 2-propanol/nước 6:5; 22 mL, 22 mmol) và dung dịch natri hydroxit (193 mg, 4,82 mmol) trong nước (2 mL) vào dung dịch (S)-metyl 2-((((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)-6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5,5-diflohexanoat (1,00 g, 1,93 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 32°C trong 3 giờ, sau đó axit hóa tới độ pH 5 bằng dung dịch aq. axit clohydric 1 M, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (800 mg, 82%), MS: 505 $[M+\text{H}]^+$.

Chất trung gian 6

tert-Butyl 2-(metylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzoat



Bước 1: tert-Butyl 4-brom-2-(metylsulfonyl)benzoat

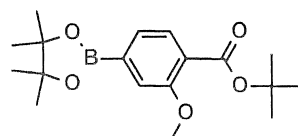
Thêm N,N-dimetylformamit di-tert-butyl axetal (4,68 g, 20,7 mmol) vào huyền phù chứa axit 4-brom-2-(metylsulfonyl) benzoic (CAS-RN 142994-02-3; 0,89 g, 3,19 mmol) trong toluen khô (2 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được phân tách thành etyl axetat và dung dịch sat. aq. natri hydrocacbonat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không. Sắc ký (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (698 mg, 65%). Chất rắn vàng nhạt, MS: 280,9 [M+H–isobuten]⁺.

Bước 2: tert-Butyl 2-(metylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Huyền phù vàng nhạt chứa tert-butyl 4-brom-2-(metylsulfonyl)benzoat (0,698 g, 2,08 mmol), kali axetat (715 mg, 7,29 mmol) và bis(pinacolato)diboron (701 mg, 2,71 mmol) trong dimetylsulfoxit (5,95 ml) trong ống áp suất được phun khí argon trong 5 phút trong khi nghiền bằng sóng siêu âm trong bình trong bể siêu âm. Sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopaladi(II) (76,2 mg, 104 µmol) được thêm vào, tiếp tục loại khí trong 3 phút, ống được đóng kín và phản ứng gia nhiệt tới nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc và hỗn hợp phản ứng được phân tách thành etyl axetat, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, lọc, và làm bay hơi. Phương pháp sắc ký (silica gel; gradien heptan–etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề là chất rắn trắng (602 mg, 76%).

Chất trung gian 6.01

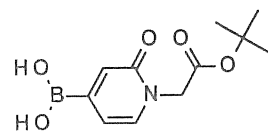
tert-Butyl 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 6 từ axit 4-brom-2-metoxi benzoic [CAS-RN 72135-36-5].

Chất trung gian 7

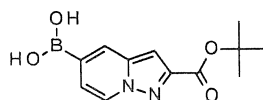
Axit [1-(2-tert-Butoxy-2-oxo-ethyl)-2-oxo-4-pyridyl]boronic



Huyền phù tert-butyl 2-(4-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat (CAS-RN 1630192-25-4; 1,28 g, 4,44 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,69 g, 6,66 mmol) và kali axetat (1,31 g, 13,3 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được tháo xả và được súc rửa bằng argon trong 5 phút, sau đó thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) (325 mg, 444 μ mol). Sau khi súc rửa bằng argon thêm 2 phút, bình phản ứng được đóng lại và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đất diatomit. Dịch lọc được phân tách thành etyl axetat và nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfate, lọc và làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế pha đảo và gradien từ nước (+ axit trifloaxetic 0,05%) đến axetonitril làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (937mg, 83%). Chất rắn trắng, MS: 254,2 [M+H]⁺.

Chất trung gian 8

Axit [2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]boronic



Bước 1: tert-Butyl 5-brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxylat

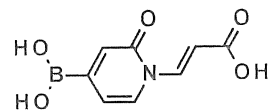
Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 6, bước 1 từ axit 5-brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxylic [CAS-RN 1363381-10-5]. Chất rắn trắng, MS: 297,0 [M+H]⁺.

Bước 2: Axit [2-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]boronic

Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 7, thay axit 4-brom-2-(metylsulfonyl)benzoic bằng tert-butyl 5-brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxylat. Chất rắn trắng, MS: 207,2 [M-isobuten+H]⁺.

Chất trung gian 9

Axit (E)-(1-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)boronic



Bước 1: tert-Butyl (E)-3-(4-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)acrylat

Kali cacbonat (477 mg, 3,45 mmol) được thêm vào huyền phù chứa 4-brompyridin-2(1H)-on (CAS-RN 13466-38-1; 300 mg, 1,72 mmol) và tert-butyl 3-brompropanoat (433 mg, 2,07 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được phân tách thành nước và etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc, và cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột RediSep Gold: C18 làm pha tĩnh và gradien từ nước (+ axit trifloaxetic 0,05%) thành axetonitril làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (320 mg, 62%). Chất rắn trắng, MS: 300,0 [M+H]⁺.

Bước 2: Axit (E)-(1-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)boronic

Hợp chất nêu trong tiêu đề được tạo ra tương tự như chất trung gian 7, thay tert-butyl 2-(4-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)axetat bằng tert-butyl (E)-3-(4-brom-2-oxopyridin-1(2H)-yl)acrylat. Chất rắn trắng nhạt, MS: 266,3 [M+H]⁺. Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách tham khảo các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, chúng không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 19

Kiểm tra về tính nhạy cảm với tác dụng kháng khuẩn: Xác định nồng độ ức chế 50% sự sinh trưởng (IC₅₀)

Hoạt tính kháng khuẩn *in vitro* của các hợp chất được xác định theo cách khác theo quy trình sau:

Thử nghiệm sử dụng môi trường canh trường Iso-Sensitest 10 điểm để đo định lượng hoạt tính *in vitro* của các hợp chất kháng *A. baumannii* ATCC 17978.

Các hợp chất gốc trong DMSO pha loãng tuần tự 2 lần (ví dụ trong khoảng từ 50 đến 0,097 μM hoặc từ 10 đến 0,020 μM nồng độ cuối) trong đĩa vi phiếm 384 giếng và được gây nhiễm bằng 49 μl hỗn dịch vi khuẩn trong môi trường Iso-Sensitest để thu được nồng độ tế bào cuối cùng là khoảng $5 \times 10^{(5)}$ CFU/ml ở thể tích cuối cùng/giếng là 50 μl /giếng. Đĩa vi phiếm được ủ ở nhiệt độ $35 \pm 2^\circ\text{C}$.

Sự sinh trưởng tế bào vi khuẩn được xác định bằng cách đo mật độ quang ở bước sóng $\lambda=600\text{nm}$ trong mỗi 20 phút trong khoảng thời gian 16 giờ.

Quá trình ức chế sự sinh trưởng được tính toán trong quá trình tăng trưởng logarit của các tế bào vi khuẩn bằng cách xác định nồng độ ức chế 50% (IC50) và 90% (IC90) sự sinh trưởng.

Bảng 1 cung cấp nồng độ ức chế sinh trưởng 50% (IC50) theo micromol trên lít của các hợp chất theo sáng chế thu được đối với chủng *A. baumannii* ATCC17978.

Các hợp chất cụ thể của sáng chế có IC50 (ATCC17978) $\leq 10 \mu\text{mol/l}$.

Các hợp chất cụ thể hơn của sáng chế có IC50 (ATCC17978) $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

Các hợp chất cụ thể hơn nữa của sáng chế có IC50 (ATCC17978) $\leq 0,5 \mu\text{mol/l}$.

Ví dụ	IC50 ATCC17978 [$\mu\text{mol/l}$]	MEC gây kết tủa trong huyết tương ($\mu\text{mol/l}$)	ALogP
1.00	0,098	1110	1,37
2.00	0,073	950	1,56
2.01	0,020	820	1,69
2.02	0,029		1,31
2.03	0,031	>1670	-0,10
3.00	0,039		1,79
4.00	0,019		1,81
5.00	0,067		1,64
6.00	0,023	1090	1,29
7.00	0,028		1,95
7.01	0,046	1650	-0,18
8.00	0,020		1,10

Ví dụ	IC50 ATCC17978 [$\mu\text{mol/l}$]	MEC gây kết tủa trong huyết tương ($\mu\text{mol/l}$)	ALogP
8.01	0,028	760	1,76
8.02	0,019	380	1,30
8.03	0,078	760	1,08
9.00	0,020	870	1,58
9.01	0,081	>1690	-0,56
9.02	0,088		-0,41
10.00	0,024	870	1,63
10.01	0,078	>1700	-0,51
11.00	0,071	1720	1,13
12.00	0,019		1,58
13.00	0,020		1,00
14.00	0,021		1,12
14.01	0,090	880	0,40
15.00	0,020		1,45
16.00	0,020		1,00
17.00	0,075		0,91
18.00	0,075	>1760	0,22

Bảng 1. (i) nồng độ ức chế tăng trưởng 50% (IC50) theo micromol trên lít của các hợp chất theo sáng chế thu được đối với chủng *A. baumannii* ATCC17978; (ii) nồng độ tác dụng tối thiểu (MEC) gây kết tủa trong huyết tương ($\mu\text{mol/l}$); (iii) ALogP, hệ số phân chia nguyên tử, được tính toán bằng đồ thị dẫn BIOVIA 2017 R2.

Ví dụ 20

Thử nghiệm sàng lọc kết tủa trong huyết tương

Nguyên tắc

Phần phân ước (10 μL) của hợp chất được hòa tan trong hệ đệm sinh lý hoặc chế phẩm được dùng để sử dụng ngoài đường tiêu hóa in vivo, và của các dung dịch pha loãng khác nhau của nó trong dung dịch nước muối đệm phosphat (PBS), được trộn theo

tỷ lệ 1:1 với huyết tương của chuột. Sau 10 phút ủ ở nhiệt độ phòng, độ hấp thụ UV của các hỗn hợp được đo và so sánh với độ hấp thụ của huyết tương trắng hoặc huyết tương có dung dịch chất dẫn. Sự tăng độ hấp thụ đáng kể (thường phụ thuộc vào nồng độ) là dấu hiệu của sự kết tủa.

Nguyên liệu và phương pháp

Máu toàn phần thu được từ chuột WISTAR (Hanbrl:Wist SPF) được gây mê giai đoạn cuối sau khi tiêm trong màng bụng dung dịch pentobarbital (từ các động vật được gây chết để thu thập mô cho các mục đích thử nghiệm khác). Máu được lấy trong ống Heparin S-Monovette 1,2 mL (Sarstedt) để điều chế huyết tương heparin.

Sau đó các ống được quay ly tâm trong 5 phút ở 5200 g ở nhiệt độ phòng để tách bề mặt huyết tương. Huyết tương được sử dụng trong thử nghiệm trong 48 giờ thu thập (bảo quản ở nhiệt độ 4°C).

Các hợp chất thử nghiệm được nhận dưới dạng bột hoặc công thức. Khi thu được dưới dạng bột, các hợp chất này được hòa tan trong dung dịch aq. natri clorua 0,9% để đạt nồng độ chỉ thị cao nhất được thử nghiệm. Độ hòa tan được kiểm tra bằng mắt thường và dung dịch được lọc bằng bộ lọc thẩm nước 0,45 PVDF (Durapore®, Darmstadt, Đức), để loại các tạp chất rắn có thể có. Độ pH của dung dịch ban đầu này có thể được đo trong các dung dịch gốc được lọc, trước khi tiến hành điều chế chuỗi pha loãng của hợp chất trong PBS (các bước pha loãng 1:1).

Thử nghiệm được tiến hành trong đĩa 384 giếng. 10 µL huyết tương chuột được thêm vào 10 µL các dung dịch hợp chất khác nhau. Thử nghiệm được thực hiện hai lần. 10 µL dung dịch chất dẫn (dung dịch aq. natri clorua 0,9%, PBS) được thêm vào huyết tương được sử dụng làm đối chứng âm. Độ hấp thụ được đo ở bước sóng 362 nm.

(11S,14S,17S)-14-(4-Aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-22,25-diclo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacos-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-12,15,18-trion [CAS-RN 2097284-11-0], được biết là gây ra kết tủa trong huyết tương, bao gồm trong tất cả các lần chạy thử nghiệm làm đối chứng dương và chất so sánh.

Dữ liệu thô thu được là dữ liệu về độ hấp thụ. Sự khác nhau giữa độ hấp thụ của mẫu và độ hấp thụ trung bình của chất dẫn được tính toán. Nồng độ có tác dụng tối thiểu

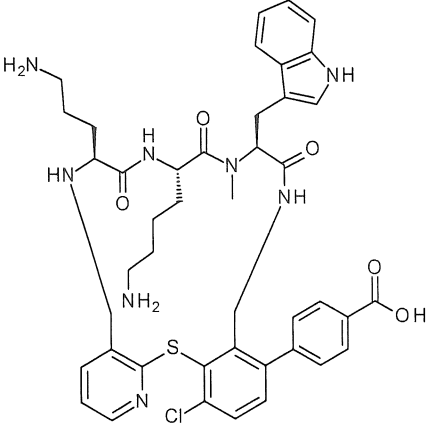
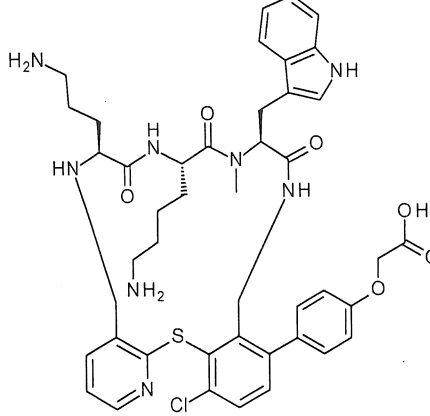
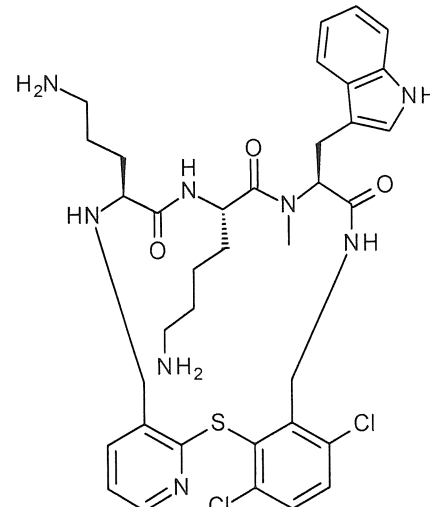
(MEC) được xác định là nồng độ thấp nhất tạo ra sự chênh lệch độ hấp thụ, $OD_{362} \geq 0,05$.

Các kết quả được cung cấp trong bảng 1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có nồng độ ngưỡng để kết tủa trong huyết tương trong máu là $>470 \mu\text{M}$, tốt hơn là $>760 \mu\text{M}$, tốt hơn nữa là $>870 \mu\text{M}$, cụ thể là $>1000 \mu\text{M}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có nồng độ ngưỡng để kết tủa trong huyết tương trong máu là $>470 \mu\text{M}$, tốt hơn là $>760 \mu\text{M}$, tốt hơn nữa là $>870 \mu\text{M}$, cụ thể là $>1000 \mu\text{M}$, trong đó nồng độ ngưỡng này để kết tủa huyết tương trong máu được xác định theo thử nghiệm của ví dụ 20.

Ví dụ so sánh

Ví dụ/Cấu trúc	IC ₅₀ ATCC17978 [μmol/l]	MEC kết tủa trong huyết tương (μmol/l)	ALogP
Ví dụ 239 của WO2017/072062 	0,020	470	2,03
Ví dụ 241 của WO2017/072062 	0,050	95	1,87
Ví dụ 38 của WO2017/072062 	0,042	52	4,02

Ví dụ 21

Nghiên cứu dược động học liều đơn ở chuột đực

Ba chuột đực được sử dụng chế phẩm chứa hợp chất (3 mg/mL trong dung dịch muối 0,9%) dưới dạng liều truyền tĩnh mạch nhanh 6 mg/kg.

Máu được lấy mẫu ở 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7 và 24 giờ sau khi sử dụng và các ống lấy máu được quay ly tâm trong 5 phút ở 5200 g ở nhiệt độ phòng để tách bề mặt huyết tương.

Các nồng độ của hợp chất trong huyết tương được phân tích bằng phương pháp LC-MS với khoảng hiệu chỉnh nằm trong khoảng từ 1 đến 2500 ng/mL. Các giá trị độ thanh thải được tính toán bằng các phương pháp được mô tả trong lĩnh vực này và được tóm tắt trong ví dụ 23.

Ví dụ 22

Nghiên cứu dược động học liều đơn ở khỉ cynomolgus đực

Ba khỉ đực được sử dụng chế phẩm chứa hợp chất (2 mg/mL trong dung dịch muối 0,9%) dưới dạng liều truyền tĩnh mạch nhanh 1 mg/kg.

Máu được lấy mẫu ở 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7 và 24 giờ sau khi sử dụng và các ống lấy máu được ly tâm trong 5 phút ở 5200 g ở nhiệt độ phòng để tách bề mặt huyết tương.

Các nồng độ của hợp chất trong huyết tương được phân tích bằng phương pháp LC-MS với khoảng hiệu chỉnh nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2500 ng/mL và được tóm tắt trong ví dụ 23.

Ví dụ 23

Lập tỷ lệ số liệu hấp thu ở tế bào gan để dự đoán độ thanh thải in vivo

Nguyên tắc

Các hợp chất theo sáng chế được thải trừ nhờ sự hấp thu vào tế bào gan, mà có thể được xác định bằng thử nghiệm in vitro sử dụng các phương pháp được mô tả trong lĩnh vực này (ví dụ, K. Ménochet, K. E. Kenworthy, J. B. Houston, A. Galetin, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2012, 34, 2). Trong các trường hợp số liệu về độ thanh thải hấp thu ở tế bào gan in vitro đã được lập tỷ lệ tương ứng với độ

thanh thải quan sát được ở động vật, có thể đưa ra dự đoán có ý nghĩa về độ thanh thải ở người trên cơ sở dữ liệu hấp thu tế bào gan in vitro ở người.

Nguyên liệu và phương pháp

(a) Thử nghiệm hấp thu tế bào gan

Thử nghiệm hấp thu tế bào gan được thực hiện thủ công trong đĩa 24 giếng tương tự như quy trình được mô tả trong ấn phẩm (K. Ménochet, K. E. Kenworthy, J. B. Houston, A. Galetin, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2012, 34, 2). Nói ngắn gọn, các tế bào gan sơ cấp được phân lập từ các loài khác nhau (chuột, người, khỉ) được đặt trong đĩa nhiều giếng, tại đó chúng được gắn và được tạo thành lớp đơn ở đáy của mỗi giếng trong vài giờ sau khi ủ ở nhiệt độ 37° C. Để thử nghiệm, các tế bào được lấy ra khỏi quá trình ủ và rửa trong hệ đệm hấp thu (HBSS canxi magie [Gibco Invitrogen 14065056], 20 mM HEPES, 37°C) và để thích nghi với môi trường trong vài phút. Việc hấp thu được bắt đầu bằng việc thêm hệ đệm hấp thu bổ sung bằng hợp chất thử nghiệm khi có mặt/vắng mặt dung dịch hỗn hợp chất ức chế pan, mà có thể phong bế tất cả các con đường vận chuyển thuốc chính, và được ủ trong thời gian nhất định (thường là 1 đến 3 phút). Việc hấp thu được dừng lại bằng cách thêm lượng dư hệ đệm đá lạnh (HBSS canxi magie + 0,2% albumin huyết tương bò), mà ngay lập tức làm dừng việc hấp thu tích cực và pha loãng liều hợp chất. Bước này được tiếp tục bằng hai chu kỳ rửa nhanh bằng hệ đệm ấm (HBSS canxi magie + albumin huyết tương bò 0,2%, 37°C, sau đó là HBSS canxi magie, 37°C). Bước thứ hai làm giảm thiểu liên kết không đặc hiệu và hợp chất dư không liên kết từ giếng. Tiếp theo, lớp đơn tế bào được dung giải bằng axetonitril/nước 3:1, và nồng độ nội bào được đo bằng LC-MS/MS.

(b) Lập tỷ lệ số liệu hấp thu tế bào gan

Các giá trị độ thanh thải hấp thu thụ động ($CL_{\text{thụ động}}$) và toàn phần ($CL_{\text{hấp thu}}$) được đo từ tỷ lệ hấp thu ban đầu khi vắng mặt và có mặt các chất ức chế. Tỷ lệ hấp thu được tính toán trong 10 phút ở nhiệt độ 37°C từ độ dốc của đường hồi quy tuyến tính của đồ thị nồng độ tế bào theo thời gian. Các giá trị độ thanh thải hấp thu thụ động và toàn phần được tính toán bằng cách chia độ dốc cho nồng độ cơ chất ban đầu và được chuẩn hóa cho hàm lượng protein.

Giá trị thanh thải thực ($CL_{\text{ban đầu,H}}$) in vitro của chuột được thể hiện bằng $\mu\text{L/phút/mg}$ protein được tính tỷ lệ cho toàn bộ gan tương đương in vivo bằng cách nhân với tổng lượng protein của gan (200 mg/g gan) và khối lượng gan trung bình là 40 g gan/kg khối lượng cơ thể, giả định là tổng khối lượng cơ thể là 250 g .

$CL_{\text{bau đầu,H}}$ ở người và cynomolgus được thể hiện bằng $\mu\text{L/phút/mg}$ protein được chuyển thành $\mu\text{L/phút}/10^6$ tế bào bằng cách giả định 1 mg protein tương đương với $1,5$ triệu tế bào và được tính tỷ lệ cho toàn bộ gan tương đương in vivo bằng cách nhân với tế bào gan (120 triệu tế bào/ g gan) và khối lượng gan trung bình lần lượt là 30 và $21,4 \text{ g gan/kg}$ khối lượng cơ thể ở khỉ cynomolgus và người.

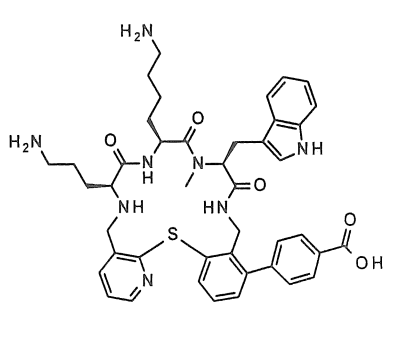
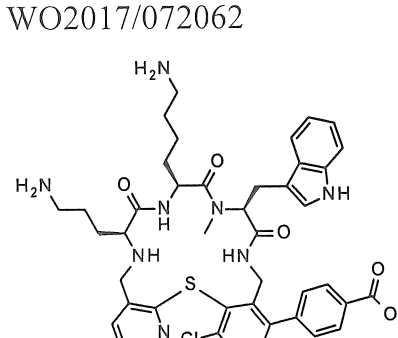
$CL_{\text{ban đầu,h}}$ in vivo được ước tính bằng cách sử dụng mô hình gan được khuấy kỹ (K. S. Pang, M. Rowland, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1977, 5, 625);

$$CL_h = \frac{Q_h \cdot f_u \cdot CL_{\text{ban đầu,h}}}{Q_h + f_u \cdot CL_{\text{ban đầu,h}}}$$

trong đó Q_h là lưu lượng máu ở chuột ($55,2 \text{ mL/phút/kg}$), khỉ ($43,6 \text{ mL/phút/kg}$) hoặc người (21 mL/phút/kg); f_u được giả định là 1 . Các giá trị độ thanh thải đã được tính tỷ lệ đối với chuột, khỉ cynomolgus, và người được báo cáo ở bảng dưới đây.

Kết quả

Bản dưới đây tóm tắt các giá trị độ thanh thải được tính tỷ lệ in vitro và in vivo đối với chuột và khỉ. Như có thể thấy độ thanh thải in vivo đối với chuột và khỉ cynomolgus có thể được dự đoán xấp xỉ 2 lần các giá trị thanh thải in vitro được tính tỷ lệ. Độ thanh thải ở người đã được tính tỷ lệ trong Ví dụ 1 để dễ dàng so sánh với độ thanh thải của phân tử có cấu trúc tương tự đã được bộc lộ trước đó, dẫn đến độ thanh thải dự đoán thấp ($0,46 \text{ mL/phút/kg}$) ở người.

	Ví dụ 1 		Ví dụ 239 của WO2017/072062 	
	Được chia tỷ lệ in vitro	Được quan sát in vivo	Được chia tỷ lệ in vitro	Được quan sát in vivo
Độ thanh thải của chuột (mL/phút/kg)	14,5	14,3	28,7	23,5
Độ thanh thải của khỉ cynomolgus (mL/phút/kg)	3,8	4,8	28,3	14,5
Độ thanh thải của người (mL/phút/kg)	0,46		3,91	

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 2-clo-4-[rac-(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-methylsulfonyl-benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-16-methyl-17-[(2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3,5,7,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16,25-dimethyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 2-metoxi-4-[rac-(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,7,10,13,16,19-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-methyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-25-metoxyl-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 5-[(11S,14S,17S)-11,14-bis(3-aminopropyl)-25-flo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]pyridin-2-carboxylic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16,25-dimetyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic;

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-16-metyl-17-[(2-metyl-1H-indol-3-yl)metyl]-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic; và

Axit 5-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxylic.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

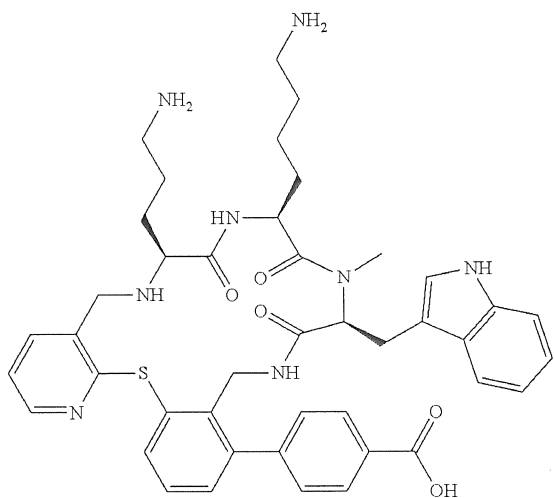
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic;

Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic; và

Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl] benzoic.

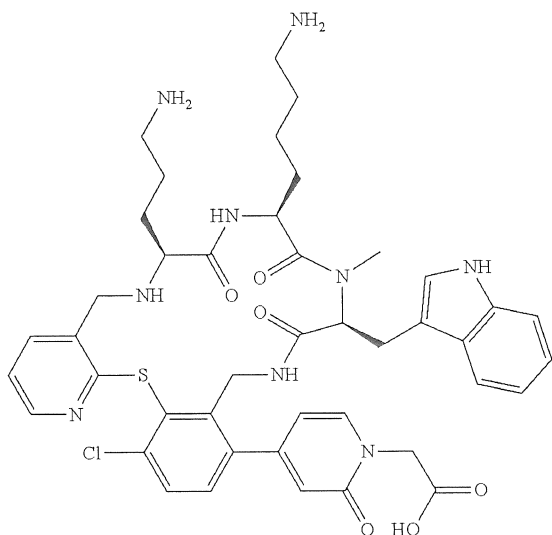
3. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó trong đó hợp chất này là



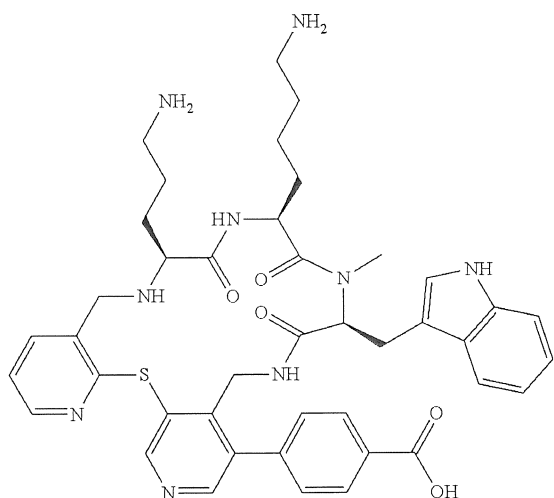
Axit 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmethyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là



Axit 2-[4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-25-clo-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19-pentazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(21),3,5,7,22,24-hexaen-22-yl]-2-oxo-1-pyridyl]axetic.

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là



4-[(11S,14S,17S)-14-(4-aminobutyl)-11-(3-aminopropyl)-17-(1H-indol-3-ylmetyl)-16-metyl-12,15,18-trioxo-2-thia-4,10,13,16,19,24-hexazatrixyclo[19.4.0.03,8]pentacosa-1(25),3(8),4,6,21,23-hexaen-22-yl]benzoic.
