(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) **1-0047983**

(51)[2020.01] **A61P 31/18**; C07D 513/04; A61P 35/00; A61K 31/554

(13) **B**

(21) 1-2021-03618 (22) 28/11/2019
(86) PCT/IB2019/060267 28/11/2019 (87) WO2020/110056 04/06/2020
(30) 62/773,563 30/11/2018 US
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/10/2021 403A
(73) 1. GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS, United Kingdom
2. VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)
Corporation Service Company, 251 Little Falls Drive, Wilmington,Delaware 19808, United States of America
3. THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL (US)
109 Church Street, Chapel Hill, North Carolina 27516, United States of America
(72) DE LA ROSA, Martha Alicia (US); DUNHAM, Richard M (US); MARGOLIS, David (US); TAI, Vincent Wing-Fai (US); TANG, Jun (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HỮU ÍCH TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM VIRUT GÂY SUY GIẢM MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI (HIV) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-03618

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III), muối của chúng, là hữu ích trong việc điều trị HIV, và dược phẩm và tổ hợp chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm, và phương pháp sử dụng chúng cho các cá thể bị HIV, HBV hoặc bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc nhiễm virut gây suy giảm miễn dịch ở người typ 1 (Human immunodeficiency virus type - HIV-1) dẫn tới việc mắc bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immune deficiency disease - AIDS). Nhiều ca nhiễm HIV vẫn tiếp tục gia tăng, và hiện ước tính có hơn ba mươi lăm triệu cá thể trên toàn thế giới nhiễm HIV, ví dụ, http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235230181630087X?via%3Dihub

Hiện nay, việc kìm hãm trong thời gian dài sao chép virut bằng thuốc kháng retrovirut chỉ là một lựa chọn để điều trị nhiễm HIV-1. Thực vậy, Cơ quan thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (the U.S. Food and Drug Administration) đã phê chuẩn hai mươi lăm thuốc thuộc sáu nhóm ức chế khác nhau, đã chỉ ra là làm tăng đáng kể khả năng sống và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tuy nhiên, vẫn cho rằng cần có các liệu pháp trị liệu bổ sung do nhiều vấn đề bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các tương tác thuốc-thuốc không mong muốn; tương tác thuốc-thực phẩm; không gắn kết với liệu pháp trị liệu; kháng thuốc do đột biến đích enzym; và chứng viêm liên quan đến tổn thương miễn dịch gây ra bởi sự nhiễm HIV.

Hiện nay, hầu hết tất cả các bệnh nhân dương tính với HIV được điều trị bằng các phác đồ điều trị dùng dạng kết hợp của thuốc kháng retrovirut được gọi là, liệu pháp trị liệu kháng retrovirut hoạt tính cao ("highly active antiretroviral therapy - HAART"). Tuy nhiên, liệu pháp trị liệu HAART thường phức tạp do kết hợp các thuốc khác nhau

thường phải được dùng hằng ngày cho bệnh nhân để tránh sự xuất hiện nhanh của các biến thể HIV-1 kháng thuốc. Mặc dù các ảnh hưởng tích cực của HAART đối với khả năng sống của bệnh nhân, nhưng sự kháng thuốc có thể vẫn xuất hiện và khả năng sống và chất lượng cuộc sống không được bình thường như người không bị nhiễm [Lohse Ann Intern Med 2007 146;87-95]. Thực vậy, ảnh hưởng của tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong không phải bệnh AIDS, như bệnh tim mạch, tình trạng yếu ớt, và suy giảm nhận thức thần kinh, được tăng lên ở các đối tượng bị kìm hãm bởi HAART, nhiễm HIV [Deeks Annu Rev Med 2011;62:141-155]. Ảnh hưởng gia tăng của tỷ lệ mắc bệnh/tỷ lệ tử vong này không phải bệnh AIDS này xuất hiện trong ngữ cảnh, và có khả năng gây ra bởi, chứng viêm toàn thân gia tăng liên quan tới tổn thương miễn dịch gây ra bởi sự nhiễm HIV và nhiễm HIV tồn dư [Hunt J Infect Dis 2014][Byakagwa J Infect Dis 2014][Tenorio J Infect Dis 2014].

Liệu pháp trị liệu kháng retrovirut hiện đại (Modern antiretroviral therapy - ART) có khả năng kìm hãm hữu hiệu sự sao chép HIV và cải thiện tình trạng sức khỏe cho người bị nhiễm HIV, mà còn cho rằng nó không có khả năng loại trừ hoàn toàn các ổ virut HIV trong cá thể. Bộ gen HIV có thể duy trì tiềm dạng trong hầu hết tế bào miễn dịch trong cá thể đã bị nhiễm và có thể hoạt hóa ở thời điểm bất kỳ, sao cho sau khi gián đoạn ART, sự sao chép virut thường tiếp tục trong các tuần. Ở một số cá thể, kích thước của ổ virut này được giảm xuống một cách đáng kể và trong quá trình chấm dứt ART, sự phản ứng lại của quá trình sao chép virut bị trì hoãn [Henrich TJ J Infect Dis 2013][Henrich TJ Ann Intern Med 2014]. Trong một trường hợp, ổ virut được loại trừ trong quá trình điều trị bệnh bạch cầu và sự phản ứng lại của virut không quan sát thấy trong một vài năm sau đó [Hutter G N Engl J Med 2009]. Các ví dụ này gợi ý một khái niệm rằng việc giảm hoặc loại trừ ổ virut có thể xảy ra và có thể dẫn tới việc miễn giảm virut hoặc chữa trị bệnh. Như vậy, các cách đã theo đuổi để loại trừ ổ virut, bằng cách nghiên cứu phân tử trực tiếp, bao gồm cắt các bộ gen virut bằng hệ thống CRISPR/Cas9, hoặc làm hoạt hóa ổ tiềm tàng trong quá trình ART sao cho các tế bào tiềm tàng được loại trừ. Tin rằng việc đảo ngược tính tiềm ẩn là cần phải tạo ra các tế bào đã nhiễm bệnh tiềm ẩn dễ bị tổn thương được quét sạch.

Các dạng mô phỏng chất hoạt hóa ty thể thứ hai của caspaza SMACm (Second Mitochondrial-derived Activator of caspases) là nhóm hợp chất mới được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng như phương pháp điều trị bệnh ung thư tiềm năng. Các thuốc suy yếu và/hoặc ức chế các chất ức chế tế bào của protein gây chết tế bào theo chương trình (cellular inhibitor of apoptosis protein - cIAP) tác động như các protein chống lại việc gây chết tế bào theo chương trình, từ đó thúc đẩy sự chết tế bào của các tế bào ung thư. Sự đối kháng và/hoặc suy yếu cIAP cũng dẫn tới sự hoạt hóa con đường truyền tín hiệu NF-kB không theo tiêu chuẩn, có thể cảm ứng sự biểu hiện HIV và có thể có khả năng loại trừ các tế bào nhiễm HIV. Ngoài ra, các dạng mô phỏng SMAC có thể thúc đẩy chọn lọc quá trình chết tế bào của các tế bào đã nhiễm HIV [Campbell Cell Host Microbe 2018] hoặc HBV [Ebert Proc Nat Acad Sci 2013] bằng cách đối kháng các protein chống lại việc gây chết tế bào theo chương trình.

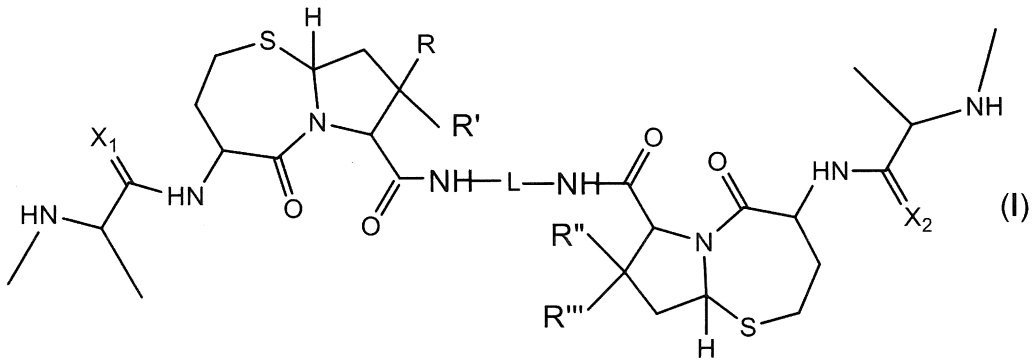
Gần đây, đích tới của con đường NF-kB không theo tiêu chuẩn (non-canonical NF-kB - ncNF-κB) để đảo ngược tính tiềm ẩn của các mô hình dòng tế bào đã được báo cáo. Con đường ncNF-κB thường được hoạt hóa bằng cách nối tập hợp con của các thành viên của họ thụ thể TNF. Ở trạng thái ổn định, phức hợp nhiều phân tử có hoạt tính ubiquitin ligaza cấu thành từ yếu tố liên quan đến thụ thể TNF 2 (TNF receptor-associated factor 2 - TRAF2), TRAF3, và các chất ức chế tế bào của protein gây chết theo chương trình-1 (cIAP1) liên kết với phần tế bào chất của thụ thể không được nối và ubiquitinylat chủ yếu và thoái biến kinaza cảm ứng NF-κB (NF-κB-inducing kinase - NIK). Trong quá trình nối thụ thể, cIAP1 ubiquitinylat hóa TRAF3 và tự ubiquitinylat hóa, làm thoái biến proteasome của TRAF3 và cIAP1, từ đó giải ức chế sự tích lũy NIK. NIK hoạt hóa chủ yếu và, ngay khi được tích lũy, phosphorylat hóa chất ức chế homodime κB kinaza-α (IKKα). Sau đó, homodime IKKα/IKKα đã được hoạt hóa phosphorylat hóa dạng p100 không hoạt tính của NFκB2 dẫn tới quá trình ubiquitinylat hóa bởi Skp1-Cul1-F-box ubiquitin ligaza (SCFβTrCP) và phân cắt proteasome của p100, giải phóng tiểu đơn vị p52 hoạt tính. p52 liên kết với RelB, và heterodime này di chuyển vào nhân để phiên mã từ các yếu tố khởi đầu κB. Ngoài việc nối thụ thể, ncNF-κB có thể được hoạt hóa bằng cách truyền tín hiệu các chất trung gian của tầng gây chết

theo chương trình. Việc phân cắt chất hoạt hóa ty thể thứ hai của các caspaza (SMAC) khỏi màng ty thể bộc lộ motyp có đầu tận cùng N là Ala-Val-Pro-Ile, mà gắn kết đặc hiệu với các miền lặp lại qua trung gian (baculovirus intermediate repeat - BIR) của protein IAP. Việc gắn kết BIR này trong cIAP1/2 sẽ hoạt hóa hoạt tính ubiquitin ligaza của phức hợp TRAF2:TRAF3:cIAP, cảm ứng tự ubiquitinylat hóa và thoái biến cIAP1/2, tích lũy NIK, và hoạt hóa con đường ncNF-κB. Việc gắn kết SMAC với các miền BIR của XIAP và ML-IAP đối kháng hoạt tính ức chế caspaza của các phân tử này, thường được biểu hiện quá mức trong các tế bào khối u, dẫn tới khả năng chết theo chương trình. Như vậy môtyp Ala-Val-Pro-Ile của SMAC là đối tượng được quan tâm đáng kể trong lĩnh vực ung thư, dẫn tới sự phát hiện của nhóm mô phỏng peptit có hoạt tính giống SMAC, để chỉ các dạng mô phỏng SMAC (SMAC mimetic - SMACm). SMACm có khả năng hoạt hóa con đường ncNF-κB và không cảm ứng chế theo chương trình trong các tế bào không phải khối u, và như vậy là mối quan tâm làm đảo ngược tính tiềm ẩn của HIV. Ví dụ, xem, Richard Dunham et.al., The SMAC Mimetic AZD5582 is a Potent HIV Latency Reversing Agent, bioRxiv, May. 2, 2018; doi: http://dx.doi.org/10.1101/312447.

Patent Mỹ số 7,960,372 đề cập đến các dạng mô phỏng SMAC hai vòng diazo hóa trị hai ức chế hoạt tính của IAP.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I):



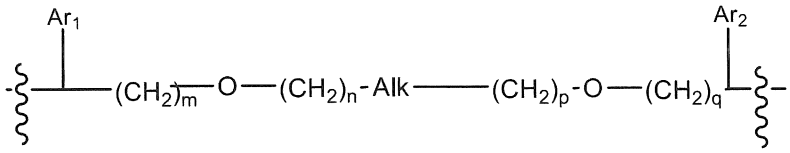
(I)

hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

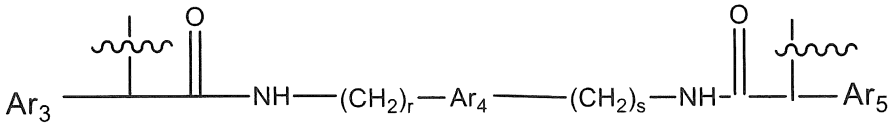
R, R', R" và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

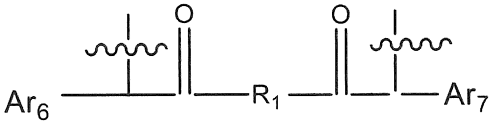
L là phần tử liên kết được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) 

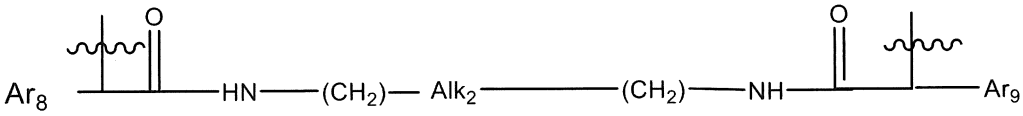
;

(ii) 

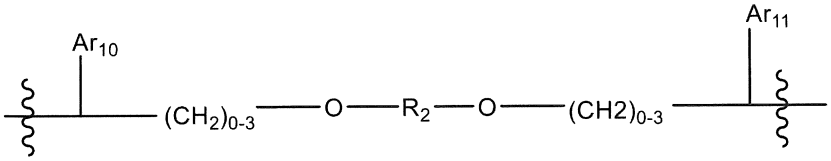
;

(iii) 

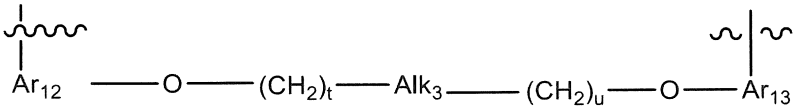
;

(iv) 

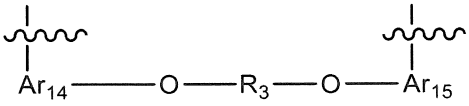
;

(v) 

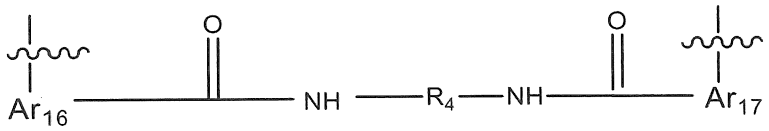
;

(vi) 

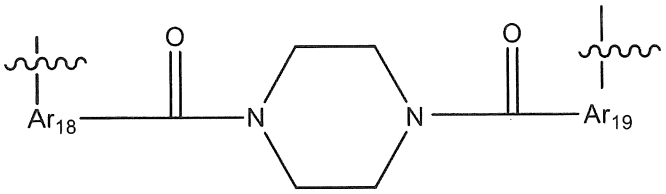
;

(vii) 

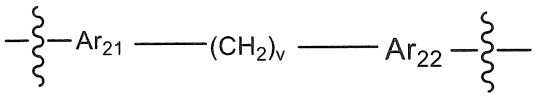
;

(viii) 

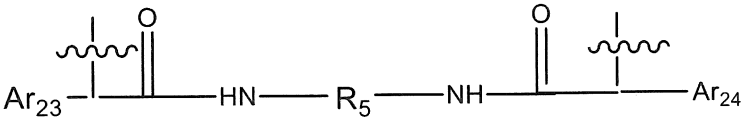
;

(ix) 

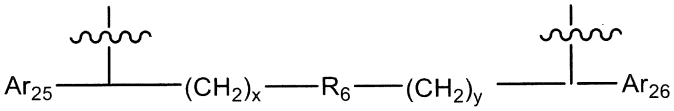
;

(x) 

;

(xi) 

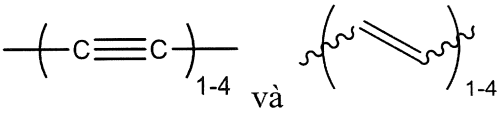
; và

(xii) 

trong đó:

mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} , Ar_{15} , Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18}, Ar_{19}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24} , Ar_{25} và Ar_{26} độc lập được chọn từ (C_6-C_{14})aryl;

mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 độc lập được chọn từ:



R_1, là C_3-C_6 xycloalkyl hoặc C_1-C_6 vòng dị vòng;

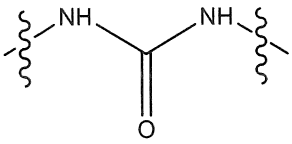
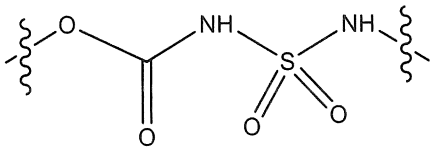
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-O--(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_e-$ và $-(CH_2)_f-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_g-$;

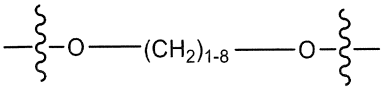
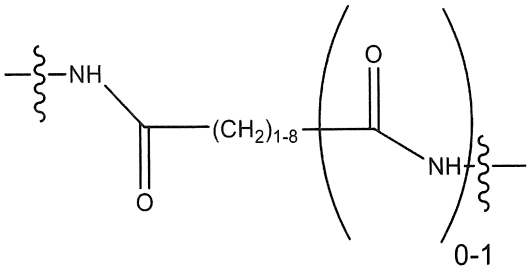
R_3 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_h-$; $-(CH_2)_i-O--(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_k-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_l-$ và $-(CH_2)_{m'}-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_{m''}-$;

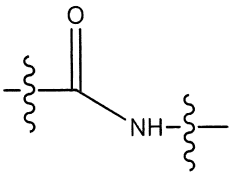
R_4 là C_3-C_6 xycloalkyl, $(C_6-C_{14})aryl$ hoặc $(CH_2)_{n'}-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_{n''}$, $(CH_2)_{n'''}-Alk-(CH_2)_{n''''}$, trong đó n', n'', n''' và n'''' độc lập được chọn từ 1 đến 8

R_5 là C_3-C_6 xycloalkyl;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_z$,

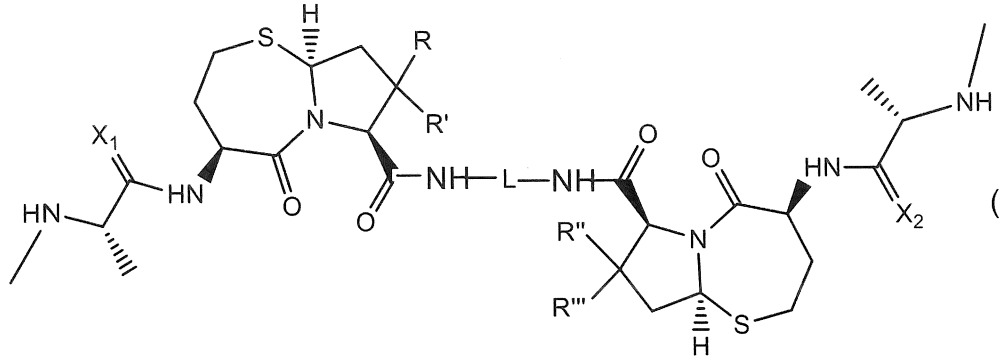

,

,


,

,

và


mỗi a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, m', m''. n, p, q, r, s, t, u, v, x, y và z độc lập được chọn từ 1 đến 12.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ia):



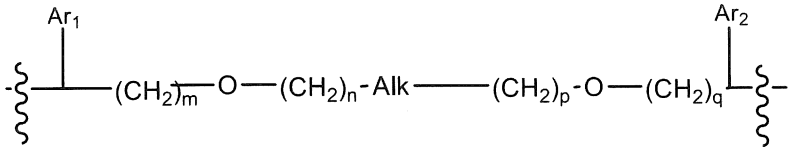
(Ia)

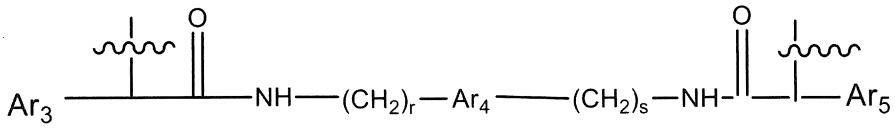
hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

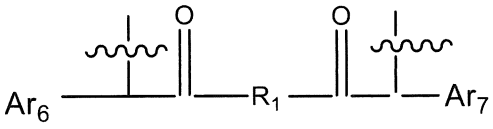
R, R', R" và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

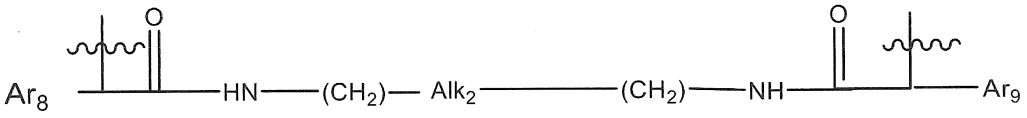
X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

L là phần tử liên kết được chọn từ nhóm bao gồm:

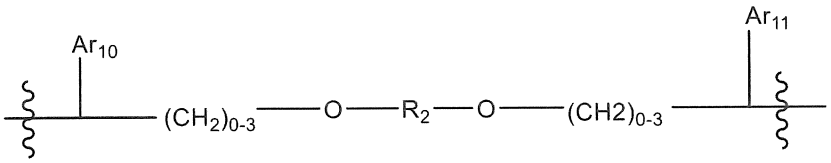
(i)  ;

(ii)  ;

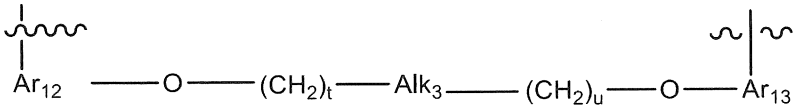
(iii)  ;

(iv) 

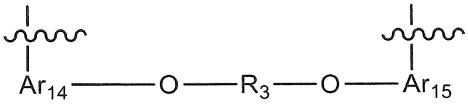
;

(v) 

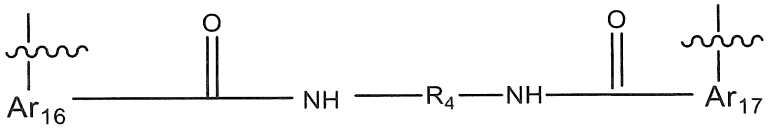
;

(vi) 

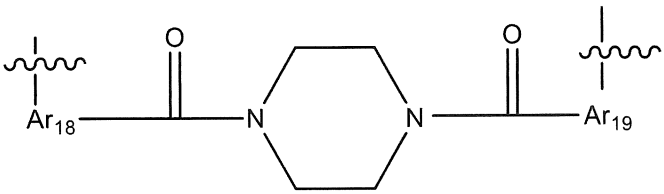
;

(vii) 

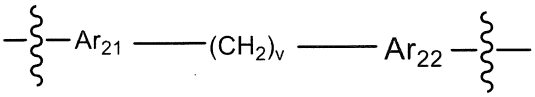
;

(viii) 

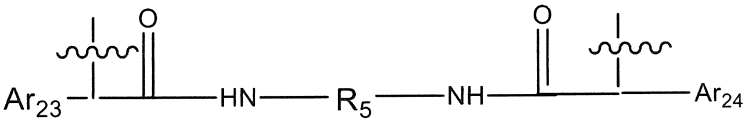
;

(ix) 

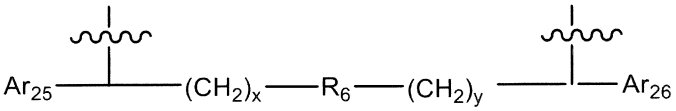
;

(x) 

;

(xi) 

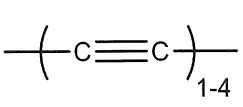
; và

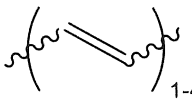
(xii) 

trong đó:

mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} , Ar_{15} , Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18}, Ar_{19}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24} , Ar_{25} và Ar_{26} độc lập được chọn từ (C_6-C_{14})aryl;

mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 độc lập được chọn từ:



và


;

R_1, là C_3-C_6 xycloalkyl hoặc C_1-C_6 vòng dị vòng;

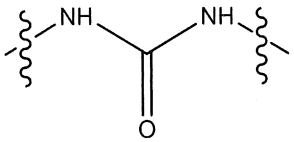
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm -$(CH_2)_a$- , -$(CH_2)_b$-O--$(CH_2)_c$- , -$(CH_2)_d$-(C_6-C_{14})aryl-$(CH_2)_e$– và -$(CH_2)_f$-(C_1-C_6)heteroaryl-$(CH_2)_g$-;

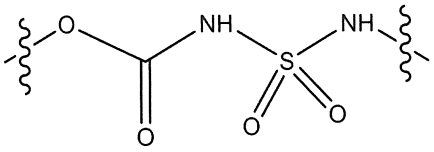
R_3 được chọn từ nhóm bao gồm -$(CH_2)_h$- ; -$(CH_2)_i$-O--$(CH_2)_j$- , -$(CH_2)_k$-(C_6-C_{14})aryl-$(CH_2)_l$– và -$(CH_2)_{m'}$-(C_1-C_6)heteroaryl-$(CH_2)_{m''}$-;

R_4 là C_3-C_6 xycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl hoặc $(CH_2)_{n'}$-(C_6-C_{14})aryl -$(CH_2)_{n''}$, $(CH_2)_{n'''}$-Alk-$(CH_2)_{n''''}$, trong đó n', n'', n''' và n'''' độc lập được chọn từ 1 đến 8

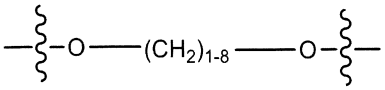
R_5 là C_3-C_6 xycloalkyl;

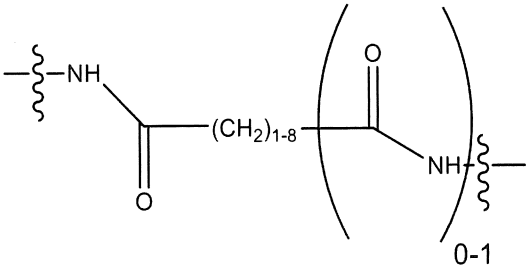
R_6 được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_z$,



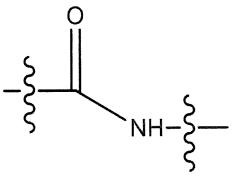
,


,



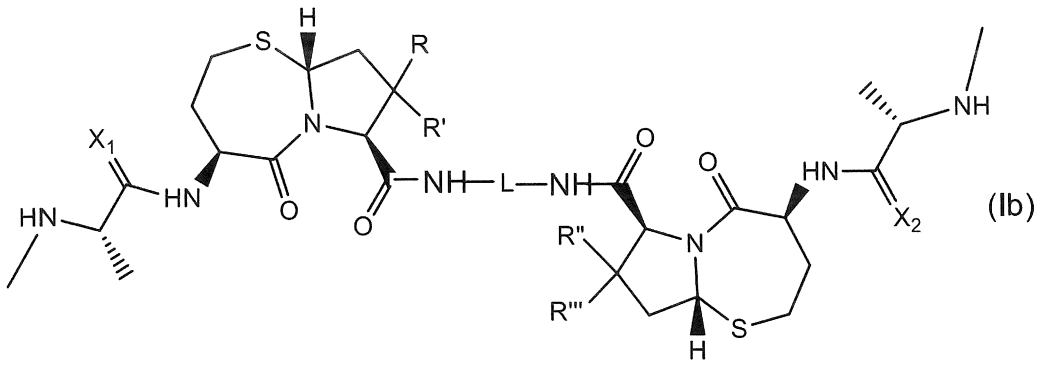
,


,

và


mỗi a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, m', m'', n, p, q, r, s, t, u, v, x, y và z độc lập được chọn từ 1 đến 12.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ib):



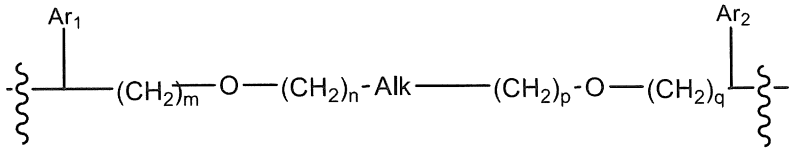
(Ib)

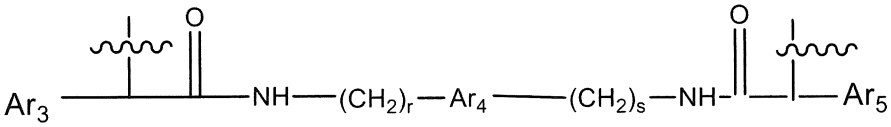
hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

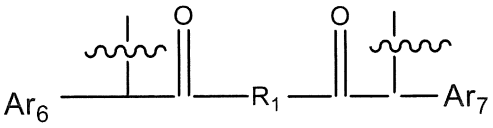
R, R', R'' và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

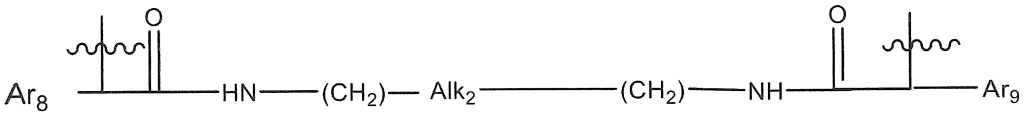
X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

L là phần tử liên kết được chọn từ nhóm bao gồm:

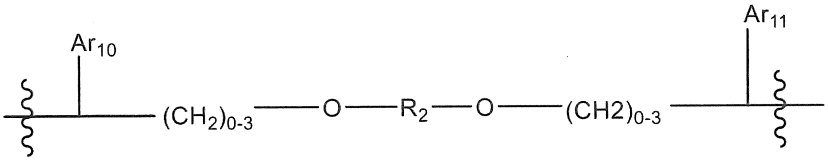
(i)  ;

(ii)  ;

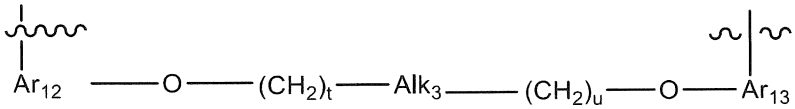
(iii)  ;

(iv) 

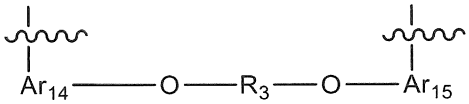
;

(v) 

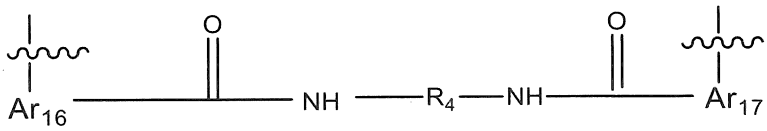
;

(vi) 

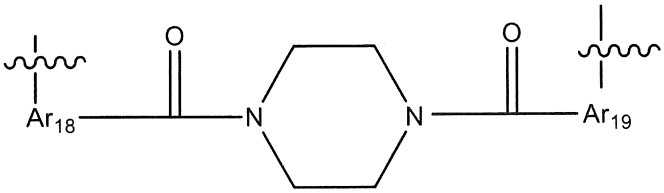
;

(vii) 

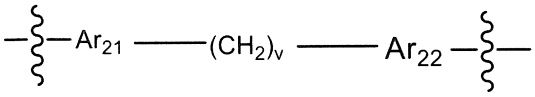
;

(viii) 

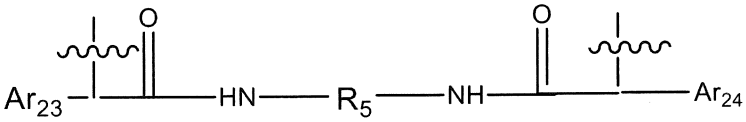
;

(ix) 

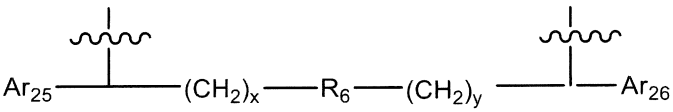
;

(x) 

;

(xi) 

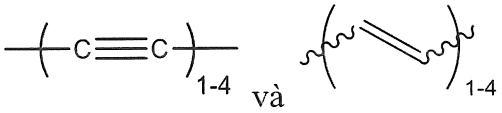
; và

(xii) 

trong đó:

mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} , Ar_{15} , Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18}, Ar_{19}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24} , Ar_{25} và Ar_{26} độc lập được chọn từ (C_6-C_{14})aryl;

mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 độc lập được chọn từ:



R_1, là C_3-C_6 xycloalkyl hoặc C_1-C_6 vòng dị vòng;

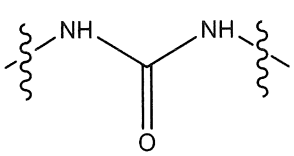
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-O--(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_e-$ và $-(CH_2)_f-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_g-$;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_h-$; $-(CH_2)_i-O--(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_k-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_l-$ và $-(CH_2)_{m'}-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_{m''}-$;

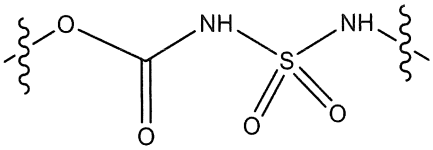
R_4 là C_3-C_6 xycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl hoặc $(CH_2)_{n'}-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_{n''}$, $(CH_2)_{n'''}-Alk-(CH_2)_{n''''}$, trong đó n', n'', n''' và n'''' độc lập được chọn từ 1 đến 8;

R_5 là C_3-C_6 xycloalkyl;

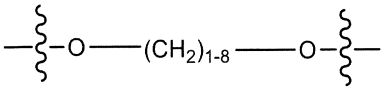
R_6 được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_z$,



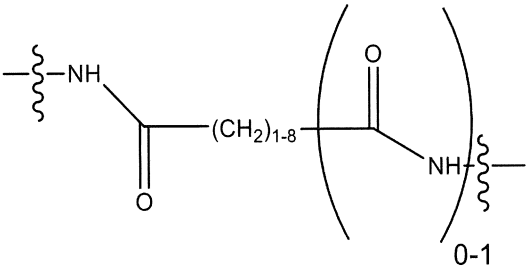
,



,

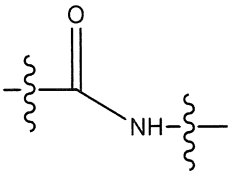


,



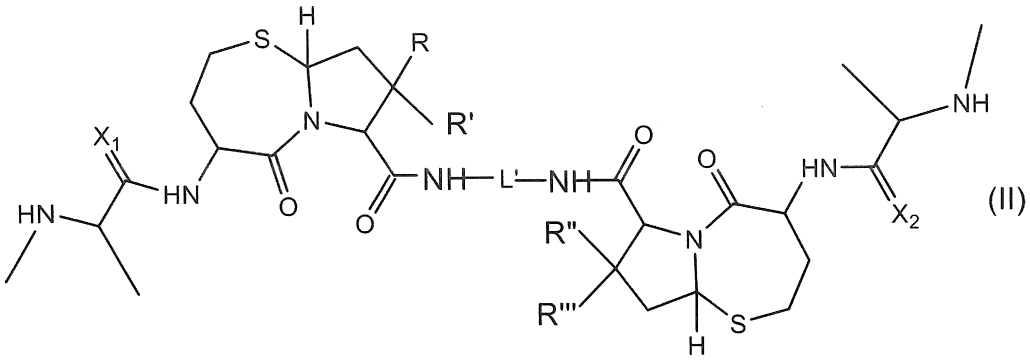
,

và



mỗi a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, m', m'', n, p, q, r, s, t, u, v, x, y và z độc lập được chọn từ 1 đến 12.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi Công thức (II):



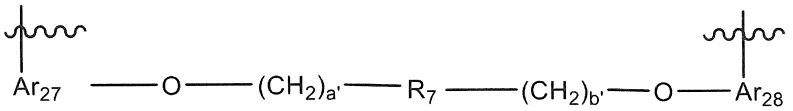
(II)

trong đó

R, R', R" và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

L' là liên kết có Công thức:

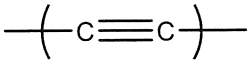


;

trong đó:

mỗi Ar_{27} và Ar_{28} độc lập được chọn từ C_6-C_{14} aryl,

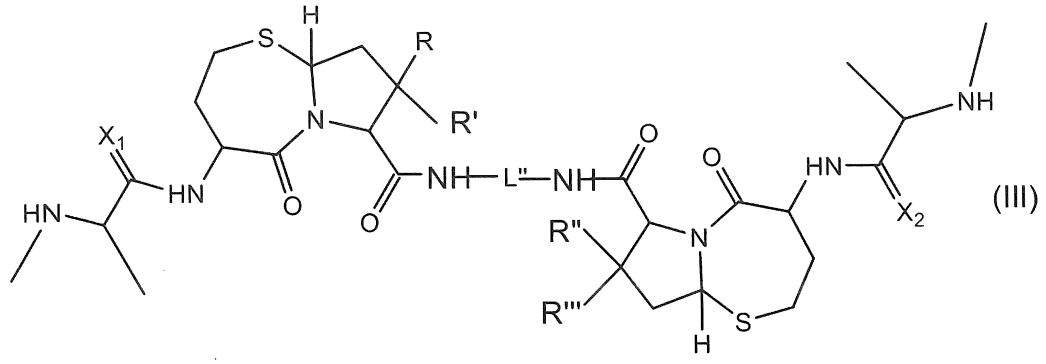
R_7 được chọn từ nhóm gồm



, C_6 aryl và $-(CH_2)_{4-15}-$; và

a' và b' độc lập được chọn từ 0 đến 6.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi Công thức (III):



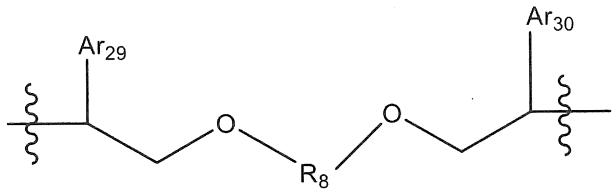
(III)

trong đó

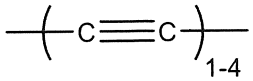
R, R', R" và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

L'' là liên kết có Công thức:



trong đó Ar_{29} và Ar_{30} độc lập được chọn từ C_6-C_{10} aryl và R_8 được chọn từ nhóm bao gồm:



, $-(CH_2)_{6-15}-$,'- và $-(CH_2)_{d'}-(C_6-C_{10})aryl-(CH_2)_{e'}-$; trong đó d' và e' độc lập được chọn và nằm trong khoảng từ 1 đến 6.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất theo Công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (III) hoặc muối dược dụng của chúng và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc chữa trị việc nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (III) hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm suy yếu các tế bào nhiễm HIV bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (III) hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm suy yếu các tế bào nhiễm HIV bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (III) hoặc muối dược dụng của chúng và một hoặc nhiều chất bổ sung có hoạt tính chống lại HIV. Theo các khía cạnh nhất định, các chất có hoạt tính chống lại HIV này được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng retrovirut, chất đảo ngược tính tiềm ẩn, và chất để trị liệu quét sạch.

Các khía cạnh này và khía cạnh khác được bao hàm bởi sáng chế được đưa ra ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

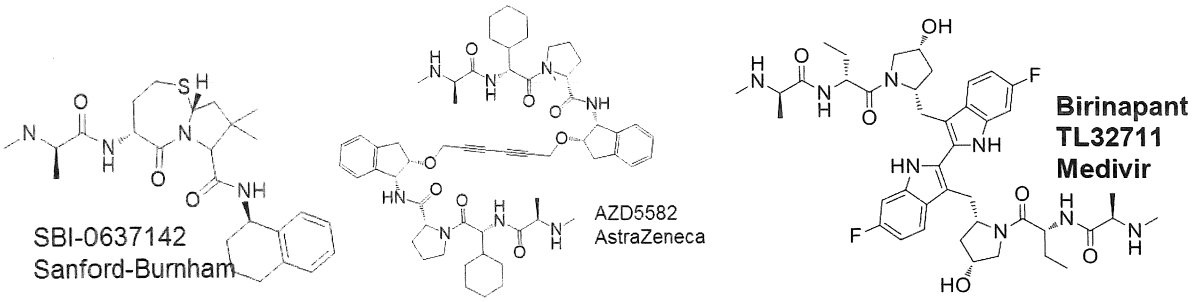
Fig. 1 là đồ thị so sánh dữ liệu dược động học (pharmacokinetic - PK) của loài gặm nhấm của một vài hợp chất có Công thức I với dữ liệu PK của SMACm AZD5582.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đối tượng được bộc lộ theo sáng chế sẽ được mô tả đầy đủ hơn sau đây. Tuy nhiên, nhiều cải biến và các phương án về các đối tượng được bộc lộ theo sáng chế được nêu ở đây sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà đối tượng được bộc lộ theo sáng chế có cách tiếp cận có lợi được thể hiện trong phần mô tả nêu trên. Do đó, cần hiểu rằng đối tượng được bộc lộ theo sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án cụ thể đã được bộc lộ và các cải biến và các phương án khác được dự diện cần được dự định bao gồm phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mặt khác, đối tượng được mô tả ở đây bao hàm tất cả các biến đổi, cải biến, và dạng tương đương. Trong trường hợp một hoặc nhiều tài liệu kết hợp và các tài liệu tương tự khác với hoặc trái ngược với đơn sáng chế này, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các thuật ngữ xác định, việc sử dụng thuật ngữ, các kỹ thuật được mô tả hoặc tương tự, thì đơn sáng chế này được điều chỉnh. Trừ khi có định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Tất cả các công bố, các đơn yêu cầu cấp patent, các patent và các tài liệu tham khảo khác được nêu ở đây được kết hợp toàn bộ vào bằng cách viện dẫn.

Chết theo chương trình, là một loại chết tế bào theo chương trình, đóng vai trò duy trì nội cân bằng và điều hòa số lượng tế bào trong sinh vật bậc cao. Chết theo chương trình bất thường liên quan đến nhiều bệnh, gồm rối loạn tự miễn, bệnh thoái hóa của hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư, và nhiễm virut, như HIV. Họ các chất ức chế của protein gây chết tế bào theo chương trình (IAP) đóng vai trò quan trọng trong việc kìm hãm quá trình truyền tính hiệu siêu chết tế bào theo chương trình ở các tế bào động vật có vú. SMACm, mô phỏng trình tự tetrapeptit tới hạn từ chất hoạt hóa có nguồn gốc ty thể thứ hai của caspaza, đã biết rằng làm phá vỡ quá trình gắn kết của IAP với phần chức năng của chúng và phục hồi đáp ứng chết tế bào theo chương trình để kích thích thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình trong tế bào. Từ trước những năm 2000, nhiều nỗ lực đã hướng tới việc thiết kế và điều chế các dạng mô phỏng SMAC như chất đối kháng IAP, cụ thể là thúc đẩy quá trình chết tế bào trong các tế bào khối u và gần đây là đảo ngược tính tiềm ẩn của HIV. Các nghiên cứu này đã thể hiện quá trình hoạt hóa con đường NF-kB không theo tiêu chuẩn (ncNF-kB) là phương pháp tiềm năng bởi SMAC mô phỏng các tế bào HIV tiềm ẩn bị suy yếu một cách chọn lọc. Ví dụ về chất mô phỏng SMAC ban đầu là SBI-0637142 monome, được điều chế bởi các nhà nghiên cứu của Viện nghiên cứu thuốc Sanford–Burnham (the Sanford–Burnham Medical Research Institute). Trong thử nghiệm làm suy yếu HIV, nhận thấy rằng SBI-0637142 có khả năng trong các thử nghiệm dòng tế bào, nhưng không biểu hiện hoạt tính trong quá trình chuyển hóa p100-p52 hoặc cảm ứng caARN của HIV ở các tế bào sơ cấp. Nhiều công trình cũng đã hướng tới sự phát triển của các chất mô phỏng hóa trị hai, mà là các dạng mô phỏng SMAC monome được liên kết cộng hóa trị. AZD5582 của AstraZeneca và Birinapant TL32711 của Medivir là các ví dụ về các dạng mô phỏng SMAC dime. Trong các nghiên cứu đảo ngược tính tiềm ẩn của HIV, Birinapant TL32711 không tiềm năng trong thử nghiệm Jurkat, chuyển hóa p100-p52, hoặc cảm ứng caARN của HIV. Ngược lại, AZD5582 biểu hiện làm tăng sự biểu hiện ARN của HIV liên kết với tế bào trong các tế bào CD4+ T nghỉ trong các thử nghiệm Jurkat, nghiên cứu chuyển hóa p100-p52, và cảm ứng HIV và CaARN (Sampey *et al.*

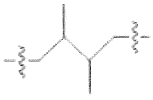
bioRxiv 312447). Tuy nhiên, AZD5582 có thể cũng được chứng tỏ các vấn đề về tính dung nạp.



Được bộc lộ ở đây là SMACm dime được tin là có tiềm năng và hiệu quả đáng kể đủ để hoạt hóa ncNF-kB, đảo ngược tính tiềm ẩn của HIV ở tế bào người sơ cấp, không bị cải biến làm chất đơn lẻ, và có thể có ít tính độc ngoài đích hơn so với SMACm dime khác như AZD5582, khiến cho chúng là thích hợp khi xem xét sự phát triển tiếp theo. Cụ thể, SMACm dime theo sáng chế có khả năng cảm ứng sự biểu hiện ARN của HIV ở các tế bào CD4+ T nghỉ, sơ cấp, không được kích thích từ các người cho bị nhiễm HIV mà virut trong máu của họ được kìm hãm hoàn toàn bởi liệu pháp trị liệu tiêu chuẩn. SMACm khác, đặc biệt là phân tử monome hoặc phân tử dime có các liên kết không được tối ưu hóa, không được tin là có hiệu quả này trong các tế bào này, ổ tiềm ẩn sơ cấp của sự nhiễm dai dẳng. Hơn nữa, SMACm dime theo sáng chế có khả năng đảo ngược tính tiềm ẩn có thể xác định được trên lâm sàng ở hai mô hình động vật (khỉ rhesus macaques nhiễm SIV, được kìm hãm bởi chất kháng retrovirut và chuột được làm giống như của người, nhiễm HIV được kìm hãm bởi ART) như được chứng minh bởi virut trong huyết tương gián đoạn mà xuất hiện tạm thời mặc dù đã được điều trị kháng virut thành công.

Cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án thực hiện cụ thể và không dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ tiếp sau, có viện dẫn đến một số thuật ngữ mà được xác định là có nghĩa như sau.

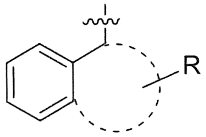
Như được sử dụng ở đây mà không có quy định cụ thể nào khác, "alkyl" để chỉ nhóm hydrocarbyl béo được bão hòa hóa trị một có từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon và, theo một số phương án, từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. "(Cx-Cy)alkyl" để chỉ các nhóm alkyl có từ x đến y nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "alkyl" bao gồm, bằng cách ví dụ, các nhóm hydrocarbyl mạch thẳng và mạch nhánh như metyl (CH_3), etyl (CH_3CH_2), *n*-propyl ($CH_3CH_2CH_2$), isopropyl ($(CH_3)_2CH$), *n*-butyl ($CH_3CH_2CH_2CH_2$), isobutyl ($(CH_3)_2CHCH_2$), *sec*-butyl ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$), *t*-butyl ($(CH_3)_3C$), *n*-pentyl ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$), và neopentyl ($(CH_3)_3CCH_2$). Cần lưu ý rằng việc viện dẫn đến ví dụ, (C_1-C_{12}) alkyl cũng bao gồm các khoảng nằm trong nhóm này ví dụ, (C_1-C_6)alkyl.

"Alkylen" hoặc "Alkylen" để chỉ các nhóm hydrocarbyl béo bão hòa, hóa trị hai có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon và, theo một số phương án, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. "(C_uC_v)alkylen" để chỉ nhóm alkylen có từ u đến v nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen bao gồm nhóm hydrocarbyl mạch nhánh và mạch thẳng. Ví dụ, "(C_1-C_6)alkylen" có nghĩa là bao gồm metylen, etylen, propylen, 2-metypropylen, dimetyletylen, pentylen, và v.v.. Như vậy, thuật ngữ "propylen" có thể được minh họa bởi cấu trúc sau:  . Tương tự, thuật ngữ "dimetylbutylen" có thể được minh họa bởi cấu trúc bất kỳ trong số ba hoặc nhiều hơn ba cấu trúc sau:  , p , hoặc  . Hơn thế nữa, thuật ngữ "(C_1-C_6)alkylen" có nghĩa là bao gồm các nhóm hydrocarbyl mạch nhánh như xyclopropylmetylen, có thể được minh họa bởi cấu trúc sau:  .

"Alkynyl", hoặc "alkyn" để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết ba. Thuật ngữ "alkynyl" cũng có nghĩa bao gồm các nhóm hydrocarbyl có một liên kết ba và một liên kết đôi. Ví dụ, (C_2-C_6) alkynyl có nghĩa là bao gồm etynyl, propynyl, và tương tự.

"Aryl" để chỉ nhóm thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon và không có nguyên tử khác loại trên vòng và có một vòng (*ví dụ*, phenyl) hoặc nhiều vòng trùng ngưng

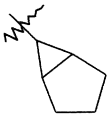
(ngưng tụ) (*ví dụ*, naphtyl hoặc anthryl). Đối với hệ nhiều vòng, gồm hệ vòng ngưng tụ, được tạo cầu, và spiro có vòng thơm và không thơm không có nguyên tử khác loại trên vòng, thuật ngữ "Aryl" hoặc "Ar" áp dụng khi điểm gắn kết nằm ở nguyên tử cacbon thơm (*ví dụ*, 5,6,7,8 tetrahydronaphtalen-2-yl là nhóm aryl khi điểm gắn kết của nó nằm ở vị trí 2 của vòng phenyl thơm). Theo một phương án, hệ aryl hai vòng được ưu tiên có thể được thể hiện bởi Công thức:



trong đó cỡ vòng được dung hợp với nhóm C_6 aryl nằm trong khoảng từ 4 đến 8

Nhằm mục đích rõ ràng, các điểm gắn kết khác được bao hàm bởi "aryl" hoặc "Ar", ví dụ, điểm gắn kết nằm ở nguyên tử cacbon không thơm.

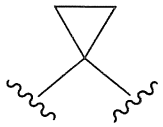
"Xycloalkyl" để chỉ nhóm vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon và không có nguyên tử khác loại trên vòng và có một vòng hoặc nhiều vòng gồm hệ vòng ngưng tụ, được tạo cầu, và spiro. Đối với hệ nhiều vòng có vòng thơm và không thơm không có nguyên tử khác loại trên vòng, thuật ngữ "xycloalkyl" được áp dụng khi điểm gắn kết nằm ở nguyên tử cacbon không thơm (ví dụ 5,6,7,8,-tetrahydronaphtalen-5-yl). Thuật ngữ "xycloalkyl" bao gồm các nhóm xycloalkenyl, như xyclohexenyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, chẳng hạn, adamantyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopentyl, xycloactyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl mà bao gồm hệ nhiều vòng bixycloalkyl là bixyclohexyl, bixyclopentyl, bixycloactyl, và tương tự. Hai cấu trúc bixycloalkyl nhiều vòng được lấy làm ví dụ và gọi tên dưới đây:


bixyclohexyl, và

bixyclohexyl.

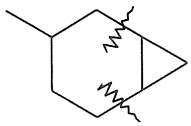
"(C_u-C_v)xycloalkyl" để chỉ các nhóm xycloalkyl có u đến v nguyên tử cacbon.

"Spiro xycloalkyl" để chỉ phần tử thế vòng có 3 đến 10 cạnh được tạo ra bằng cách thay thế hai nguyên tử hydro ở nguyên tử cacbon thông thường trong cấu trúc vòng hoặc trong nhóm alkylen có 2 đến 9 nguyên tử cacbon, như được lấy làm ví dụ bởi cấu

trúc sau trong đó nhóm được thể hiện ở đây gắn với các liên kết được đánh dấu bằng các đường uốn lượn được thế bằng nhóm spiro xycloalkyl:



"Xycloalkyl ngưng tụ" để chỉ phần tử thế vòng có 3 đến 10 cạnh tạo ra bằng cách thay thế hai nguyên tử hydro ở các nguyên tử cacbon khác nhau trong cấu trúc vòng xycloalkyl, như được lấy làm ví dụ bởi cấu trúc sau trong đó nhóm xycloalkyl được thể hiện ở đây chứa các liên kết được đánh dấu bằng các đường uốn lượn mà được liên kết với nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm xycloalkyl ngưng tụ:



"AUC" để chỉ diện tích dưới đồ thị của nồng độ của thuốc trong huyết tương (không phải dạng logarit của nồng độ) theo thời gian sau khi dùng thuốc.

"EC_{50}" để chỉ nồng độ của thuốc tạo ra đáp ứng bán tối đa. Đôi khi, nó cũng được chuyển hóa thành thang pEC_{50} (-log IC_{50}), trong đó các trị số lớn hơn chỉ ra hiệu quả lớn hơn theo hàm mũ.

"IC_{50}" để chỉ nồng độ ức chế bán tối đa của thuốc. Đôi khi, nó cũng được chuyển hóa thành thang pIC_{50} (-log IC_{50}), trong đó các trị số lớn hơn chỉ ra hiệu quả lớn hơn theo hàm mũ.

"Heteroaryl" để chỉ nhóm thơm có từ, ví dụ, và nếu không có lưu ý khác, 1 đến 14 nguyên tử cacbon (tốt hơn là 1 đến 12 nguyên tử cacbon, và còn tốt hơn nữa là 2 đến 12 nguyên tử cacbon) và 1 đến 6 nguyên tử khác loại (còn tốt hơn nữa là 1 đến 3 nguyên tử khác loại) được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh và bao gồm hệ một vòng (*ví dụ* imidazolyl) và nhiều vòng (*ví dụ* benzimidazol-2-yl và benzimidazol-6-yl). Đối với hệ nhiều vòng, gồm hệ vòng ngưng tụ, được tạo cầu, và spiro có vòng thơm và không thơm, thuật ngữ "heteroaryl" được áp dụng nếu có ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng và điểm gắn kết nằm ở nguyên tử của vòng thơm (*ví dụ* 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl và 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl). Theo một số phương án, nguyên tử nitơ

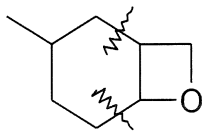
và/hoặc lưu huỳnh trên vòng của nhóm heteroaryl tùy ý được oxy hóa để tạo ra các gốc Noxit (N→O), sulfinyl, hoặc sulfonyl. Tiền tố để chỉ số lượng nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_x-C_y) để chỉ tổng số nguyên tử cacbon ở một phần của nhóm heteroaryl loại trừ số nguyên tử khác loại. Cũng được bao hàm bởi nhóm này là tất cả các khoảng nằm từ x đến y, ví dụ, C_1-C_{14} bao hàm C_2 – C_{14}, C_2-C_9 v.v.. Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, isoxazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, purinyl, phthalazyl, naphtylpryidyl, benzofuranyl, tetrahydrobenzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzotriazolyl, indolyl, isoindolyl, indolizinyl, dihydroindolyl, indazolyl, indolinyl, benzoxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinolizyl, quianazolyl, quinoxalyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolyl, quinazolinonyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzothienyl, benzopyridazinyl, pteridinyl, carbazolyl, carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phthalimidyl, và tetrazol. Theo một phương án, ví dụ, hệ vòng ngưng tụ (C_3-C_9) heteroaryl spiro có mặt, còn tốt hơn nữa là, (C_4-C_6) heteroaryl.

"Vòng khác loại" hoặc "vòng dị vòng" hoặc "heteroxycloalkyl" hoặc "heteroxyclyl" để chỉ nhóm vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có từ, ví dụ, và nếu không có lưu ý khác, 1 đến 14 nguyên tử cacbon (tốt hơn là 1 đến 12 nguyên tử cacbon, và còn tốt hơn nữa là 2 đến 12 nguyên tử cacbon) và từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại (còn tốt hơn nữa là 1 đến 3 nguyên tử khác loại) được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, photpho hoặc oxy và bao gồm hệ một vòng và nhiều vòng gồm hệ vòng ngưng tụ, được tạo cầu, và spiro. Đối với hệ nhiều vòng có vòng thơm và/hoặc không thơm, thuật ngữ "vòng khác loại", "vòng dị vòng", "heteroxycloalkyl", hoặc "heteroxyclyl" được áp dụng khi có ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng và điểm gắn kết nằm ở nguyên tử của vòng không thơm (*ví dụ* 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-6-yl, và decahydroquinolin-6-yl). Theo một phương án, nguyên tử nitơ, photpho và/hoặc lưu huỳnh của nhóm vòng khác loại tùy ý được oxy hóa để tạo ra các gốc N-oxit, phosphinan oxit, sulfinyl, sulfonyl Cụ thể hơn, heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

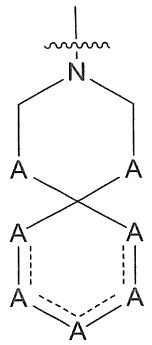
tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-pyrolidinyl, 2-pyrolidon-1-yl, morpholinyl, và pyrolidinyl. Tiền tố để chỉ số lượng nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_x-C_y) để chỉ tổng số nguyên tử cacbon ở một phần của nhóm heteroxyclyl loại trừ số nguyên tử khác loại. Cũng được bao hàm bởi nhóm này là tất cả các khoảng nằm từ x đến y, ví dụ, C_1-C_{12} bao hàm C_2 – C_{12}, C_2-C_9 v.v.. Theo một phương án, ví dụ, hệ vòng spiro ngưng tụ (C_3-C_9) vòng khác loại có mặt, còn tốt hơn nữa là, (C_4-C_6) vòng dị vòng.

Ví dụ về vòng dị vòng và nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidin, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, pyridon, indolizin, isoindol, indol, dihydroindol, indazol, purin, quinolizin, isoquinolin, quinolin, phthalazin, naphtylpyridin, quinoxalin, quinazolin, cinnolin, pteridin, carbazol, carbolin, phenanthridin, acridin, phenanthrolin, isothiazol, phenazin, isoxazol, phenoxazin, phenothiazin, imidazolidin, imidazolin, piperidin, piperazin, indolin, phthalimit, 1,2,3,4tetrahydroisoquinolin, 4,5,6,7tetrahydrobenzo[b]thiophen, thiazol, thiazolidin, thiophen, benzo[b]thiophen, morpholin, thiomorpholin (cũng để chỉ thiamorpholin), piperidin, pyrolidin, và tetrahydrofuranyl.

Ngoài các phương án nêu trên được nêu ở đây, "vòng khác loại ngưng tụ" hoặc "vòng dị vòng ngưng tụ" để chỉ phần tử thế vòng có 3 đến 9 cạnh (còn tốt hơn nữa là 4 đến 6 cạnh) được tạo ra bằng cách thay thế hai nguyên tử hydro ở các nguyên tử cacbon khác nhau trong cấu trúc vòng xycloalkyl, như được lấy làm ví dụ bởi cấu trúc sau trong đó nhóm xycloalkyl được thể hiện ở đây chứa các liên kết được đánh dấu bằng các đường uốn lượn mà được liên kết với nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm vòng khác loại ngưng tụ:



Một phương án về hệ vòng spiro (ví dụ, nhưng không bị giới hạn, được tạo ra từ R^2 và R^3) trong Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) bao gồm, nhưng không bị giới hạn:



trong đó A có thể được chọn từ, ví dụ, C(O), O, N, B, B(OH), Si hoặc P, P(O)R

"Hợp chất", "các hợp chất", "hóa chất", và "các hóa chất" như được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất được bao hàm bởi các công thức tổng quát được bộc lộ ở đây, phân nhóm bất kỳ của các công thức tổng quát đó, và các dạng bất kỳ của các hợp chất trong công thức tổng quát và công thức bán tổng quát, bao gồm các raxemat, các chất đồng phân lập thể, và các dạng hỗ biến của hợp chất hoặc các hợp chất này.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" có nghĩa là nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh và bao gồm dạng oxy hóa bất kỳ của nitơ, như N(O) {N^+—O^-} và lưu huỳnh như S(O) và $S(O)_2$, và dạng được tạo bậc bốn của nitơ bazơ bất kỳ.

"Phần tử liên kết" ("L") để chỉ chất (ví dụ, phân tử) liên kết hai phần của phân tử.

"Dạng đa hình" để chỉ khi hai hoặc nhiều kiểu hình khác nhau một cách rõ ràng tồn tại trong cùng một quần thể của một loài trong đó xuất hiện nhiều hơn một dạng hoặc hình thái. Theo phân loại như vậy, các hình thái phải ở cùng một môi trường sống ở cùng thời điểm và thuộc quần thể hỗn giao (một hình thái với kiểu bắt cặp ngẫu nhiên).

"Gắn kết protein" để chỉ sự gắn kết của thuốc với các protein trong huyết tương, màng mô, hồng cầu và các thành phần máu khác.

"Dịch chuyển protein" để chỉ việc xác định dịch chuyển gắn kết bằng cách so sánh trị số EC_{50} được xác định khi không có mặt và có mặt huyết thanh người.

"Raxemat" được dùng để chỉ hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh. Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II và III, hoặc các muối dược dụng của chúng, được làm giàu đồng phân đối ảnh với một chất chất đồng phân đối ảnh trong đó tất cả các nguyên tử cacbon không đối xứng được đề cập là dưới dạng một cấu hình. Nói chung, viện dẫn đến hợp chất hoặc muối được làm giàu về mặt chất

đồng phân đối ảnh có nghĩa là chỉ ra rằng chất đồng phân đối ảnh cụ thể sẽ chiếm trên 50% theo khối lượng trên tổng khối lượng của tất cả các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất hoặc muối này.

"Solvat" hoặc "các solvat" của hợp chất để chỉ các hợp chất, như được định nghĩa trên đây, mà được gắn kết với một lượng dung môi có tính tỷ lượng hóa học hoặc không tỷ lượng hóa học. Các solvat của một hợp chất bao gồm các solvat của tất cả các dạng của hợp chất đó. Theo các phương án nhất định, các dung môi dễ bay hơi, không độc, và/hoặc chấp nhận được để dùng cho người với lượng nhỏ. Các solvat thích hợp chứa nước.

"Chất đồng phân lập thể" hoặc "các chất đồng phân lập thể" được dùng để chỉ các hợp chất mà khác nhau về mặt không đối xứng của một hoặc nhiều tâm lập thể. Các chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, gồm các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) và (III) và các phần tử liên kết (L) có các Công thức (I) đến (xiii) nêu ở đây, cũng như các phần tử liên kết nêu trong các Công thức (II) và (III).

"Tautome" được dùng để chỉ các dạng luân phiên nhau của hợp chất mà khác nhau ở vị trí của proton, chẳng hạn như các tautome enol/keto và imin/enamin, hoặc các dạng tautome của các nhóm heteroaryl chứa nguyên tử trên vòng được gắn với cả gốc NH trên vòng và gốc =N trên vòng như các pyrazol, imidazol, benzimidazol, triazol, và tetrazol.

Thuật ngữ 'chất đồng phân atrop' để chỉ chất đồng phân lập thể tạo ra từ trục không đối xứng. Chất này có thể là kết quả từ việc quay bị hạn chế của một liên kết trong đó hàng rào quay là đủ mạnh để tạo ra khác biệt của các loại chất đồng phân lên tới và bao gồm sự phân lập hoàn toàn của các loại chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh không chuyển hóa bên trong, ổn định. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng trong khi thiết lập R^x không đối xứng tới nhân, việc tạo ra các chất đồng phân atrop có thể xảy ra. Ngoài ra, ngay khi tâm không đối xứng thứ hai được thiết lập ở phân tử đưa ra chứa chất đồng phân atrop, thì hai yếu tố không đối xứng cùng với nhau có thể tạo ra các loại chất hóa học đồng phân không đối quang và đồng phân

đối ảnh. Phụ thuộc vào khi thế của trục Cx, việc chuyển hóa bên trong giữa các chất đồng phân atrop có thể hoặc không thể xảy ra và có thể phụ thuộc vào nhiệt độ. Trong một số trường hợp, chất đồng phân atrop có thể chuyển hóa bên trong nhanh chóng ở nhiệt độ trong phòng và không phân giải ở điều kiện môi trường. Các tình huống khác có thể cho phép phân giải và phân lập nhưng sự chuyển hóa bên trong có thể xuất hiện trong khoảng thời gian tính theo giây đến giờ hoặc thậm chí là ngày hoặc tháng sao cho độ tinh khiết quang học bị thoái biến có thể xác định được theo thời gian. Vẫn còn các loại khác có thể bị hạn chế hoàn toàn khỏi việc chuyển hóa bên trong ở nhiệt độ môi trường và/hoặc tăng cao sao cho sự phân giải và phân lập có thể xảy ra và thu được các loại ổn định. Khi đã biết, các chất đồng phân atrop đã được phân giải được gọi tên sử dụng danh pháp xoắn ốc. Đối với việc gọi tên này, chỉ có hai phối tử có độ tinh khiết lớn nhất nằm trước và sau trục mới được xem xét. Khi ưu tiên lần lượt từ phối tự nằm trước 1 đến phối tử nằm sau 1 theo chiều kim đồng hồ, thì cấu hình là *P*, nếu ngược chiều kim đồng hồ thì nó là *M*.

"Muối dược dụng" được dùng để chỉ các muối dược dụng thu được từ nhiều ion trái dấu hữu cơ và vô cơ đã biết đến một cách rộng rãi trong lĩnh vực và bao gồm, chỉ để ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, và tetraalkylamoni, và nếu phân tử chứa chức bazơ, các muối của các axit hữu cơ hoặc vô cơ, như hydroclorua, hydrobromua, format, tartrat, mesylat, axetat, maleat, và oxalat. Các muối thích hợp bao gồm các muối được mô tả trong P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" để chỉ động vật có vú và bao gồm người và động vật có vú không phải người.

"Điều trị" hoặc "việc điều trị" bệnh ở bệnh nhân được dùng để chỉ 1) việc ngăn ngừa bệnh để không diễn ra ở bệnh nhân mà được quyết định trước hoặc chưa biểu hiện các triệu chứng của bệnh; 2) ức chế bệnh hoặc kìm hãm sự phát triển của bệnh; hoặc 3) làm thuyên giảm hoặc làm thoái triển bệnh.

Như được chỉ ra trên đây, "việc điều trị" rối loạn bao gồm ngăn ngừa rối loạn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rõ rằng "ngăn ngừa" không

phải là thuật ngữ tuyệt đối. Trong y tế, 'ngăn ngừa' được hiểu là để chỉ việc sử dụng dự phòng thuốc để giảm đáng kể khả năng hoặc mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc biểu hiện sinh học của nó, hoặc hoặc trì hoãn sự khởi phát của rối loạn hoặc biểu hiện sinh học của nó.

Các thuật ngữ "gián đoạn" hoặc "một cách gián đoạn" như được sử dụng ở đây có nghĩa là dừng và bắt đầu các khoảng cách đều nhau hoặc không cách đều nhau. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhiễm virut" mô tả tình trạng bệnh trong đó virut xâm nhập tế bào khỏe mạnh, sử dụng bộ máy sao chép của tế bào để nhân lên hoặc sao chép và cuối cùng là dung giải tế bào gây chết tế bào, giải phóng các hạt virut và lây nhiễm vào các tế bào khác bởi các virut con cháu mới tạo ra. Việc nhiễm tiềm ẩn bởi các virut nhất định cũng có thể là kết quả của việc nhiễm virut.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị nhiễm virut" có nghĩa là ức chế sự sao chép của virut cụ thể, để ức chế sự lây truyền virut, và để làm thuyên giảm hoặc làm giảm nhẹ các triệu chứng của bệnh gây ra bởi việc nhiễm virut. Việc điều trị được xem là "có tác dụng điều trị" nếu có sự giảm tải lượng virut, giảm tỷ lệ mắc bệnh và/hoặc tỷ lệ tử vong. "Ngăn ngừa nhiễm virut" có nghĩa là ngăn ngừa virut không tự hình thành trong vật chủ. Việc điều trị được xem là "có tác dụng phòng ngừa" nếu đối tượng phơi nhiễm với virut, nhưng không nhiễm virut là kết quả của việc điều trị.

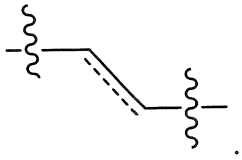
Như được sử dụng ở đây, "tính tiềm ẩn" là một khái niệm mô tả 1) trạng thái không hoạt động của hoạt tính virut trong quần thể tế bào, trong đó sự sản sinh virut, đóng gói virut, và dung giải tế bào chủ không xuất hiện, hoặc xuất hiện với mức độ rất nhỏ, hoặc 2) điều hòa ngược hoặc không có mặt của sự biểu hiện gen trong tế bào đã nhiễm.

Như được sử dụng ở đây, "đảo ngược sự nhiễm HIV tiềm ẩn" để chỉ việc điều trị điều hòa ngược sự biểu hiện của bộ gen HIV được hợp nhất trong các tế bào đã nhiễm tiềm ẩn, như các chất hoạt hóa con đường NF-kB không theo tiêu chuẩn, dẫn tới xu hướng tế bào đã nhiễm bị chết do cảm ứng bởi virut hoặc quét sạch miễn dịch. Như được sử dụng ở đây, "suy giảm sự nhiễm HIV tiềm ẩn" để chỉ sự quét sạch các tế bào

đã nhiễm HIV tiềm ẩn mà có thể cho phép đảo ngược tính tiềm ẩn của HIV bởi các chất phản ứng như chất hoạt hóa con đường NF-kB không theo tiêu chuẩn.

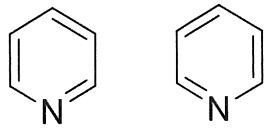
Theo các phương án nhất định, các tế bào nhiễm HIV tiềm ẩn là các tế bào $CD4^+$ T nghỉ.

Bất cứ khi nào các đường nét đứt xuất hiện liền kề với các liên kết đơn được biểu thị bằng các đường nét liền, thì đường nét đứt này thể hiện liên kết đôi tùy ý ở vị trí đó. Tương tự, bất cứ khi nào đường tròn nét đứt xuất hiện trong các cấu trúc vòng được biểu thị bởi các đường nét liền hoặc các đường tròn nét liền, thì các đường tròn nét đứt này thể hiện một đến ba liên kết đôi tùy ý được sắp xếp theo hóa trị hợp lý của chúng có tính đến liệu vòng này có các sự thế tùy ý bất kỳ xung quanh vòng như được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, đường nét đứt trong cấu trúc dưới đây có thể hoặc là biểu thị liên kết đôi ở vị trí đó hoặc là biểu thị liên kết đơn ở vị trí đó:



Nếu các hợp chất cụ thể hoặc các công thức tổng quát được vẽ mà có các vòng thơm, chẳng hạn như các vòng aryl hoặc heteroaryl, thì người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng vị trí thơm cụ thể của các liên kết đôi bất kỳ là hỗn hợp của các vị trí tương đương ngay cả khi chúng được vẽ ở các vị trí khác nhau từ hợp chất này sang hợp chất khác hoặc từ công thức này sang công thức khác. Ví dụ, trong hai vòng pyridin (A và B) dưới đây, các liên kết đôi được vẽ ở các vị trí khác nhau, tuy nhiên chúng đều được biết là cùng cấu trúc và hợp chất:

A B



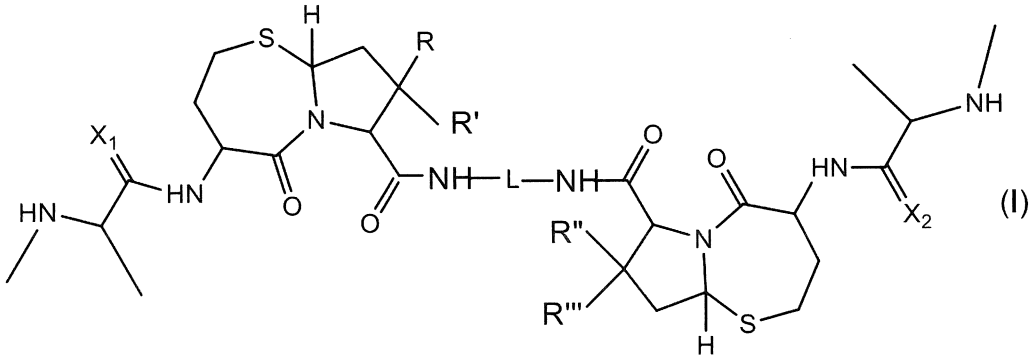
Sáng chế bao gồm hợp chất cũng như các muối dược dụng của chúng. Theo đó, từ "hoặc" trong ngữ cảnh của "hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng" được hiểu là để

chỉ: 1) hợp chất đơn lẻ hoặc hợp chất và muối dược dụng của chúng (dạng khác), hoặc 2) hợp chất và muối dược dụng của chúng (dạng kết hợp).

Trừ khi có chỉ định khác, danh pháp của các phần tử thế là không được xác định một cách rõ ràng trong bản mô tả này, có được bằng cách gọi tên phần cuối của nhóm chức sau nhóm chức liền kề hướng tới điểm gắn kết. Ví dụ, phần tử thế "arylalkyloxycarbonyl" để chỉ nhóm (aryl)(alkyl)OC(O). Trong thuật ngữ như "-$C(R^x)_2$", cần hiểu rằng hai nhóm R^x này có thể là giống nhau hoặc chúng có thể là khác nhau nếu R^x được định nghĩa là có nhiều hơn một đặc tính khả dĩ. Ngoài ra, các phần tử thế nhất định được vẽ dưới dạng $-R^xR^y$, trong đó "-" biểu thị liên kết liền kề với phân tử gốc và R^y là phần cuối cùng của nhóm chức. Tương tự, cần hiểu rằng các định nghĩa nêu trên không được dự tính là bao gồm các kiểu thế không cho phép (ví dụ, metyl được thế bằng 5 nhóm flo). Các kiểu thế không cho phép như vậy đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) và (III), cũng như các dạng khác nhau của các hợp chất này nêu ở đây (ví dụ, các muối dược dụng). Cần hiểu rõ ràng rằng việc viện dẫn bất kỳ tới các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) và (III) ở đây có nghĩa rõ ràng là cũng bao gồm, nhưng không bị giới hạn, các hợp chất được nêu trong Bảng 1.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (I):



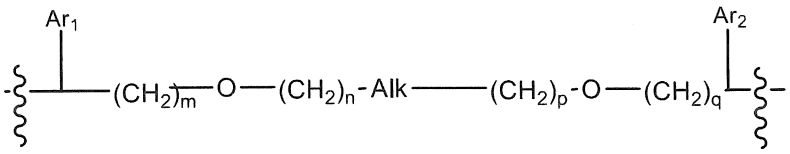
(I)

hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

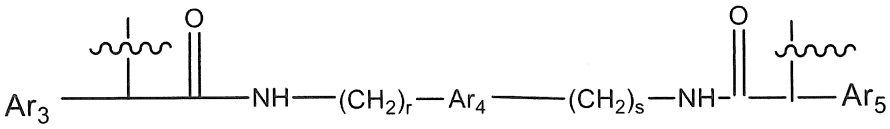
R, R', R" và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

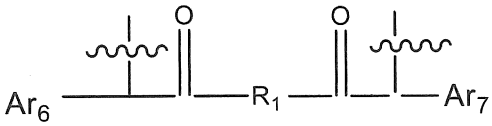
L là phần tử liên kết được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) 

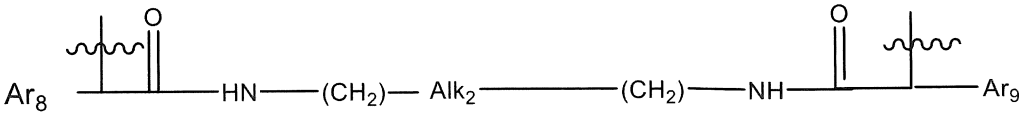
;

(ii) 

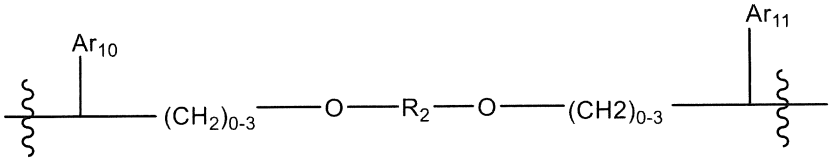
;

(iii) 

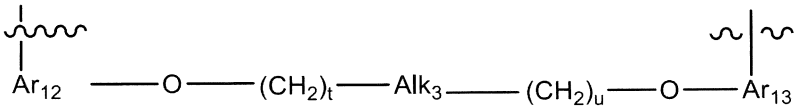
;

(iv) 

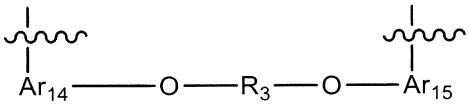
;

(v) 

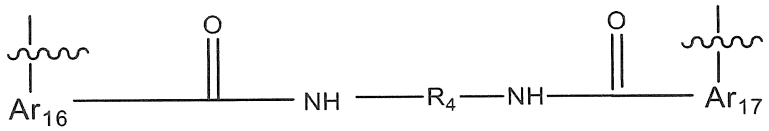
;

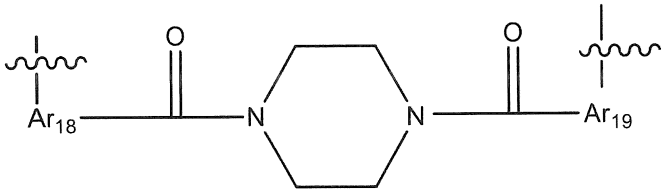
(vi) 

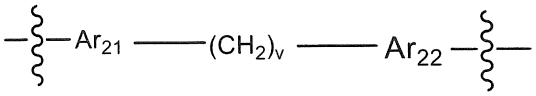
;

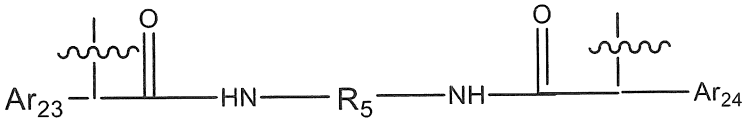
(vii) 

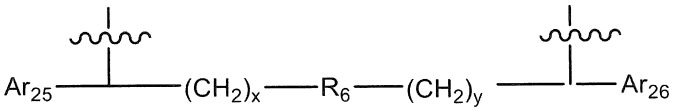
;

(viii)  ;

(ix)  ;

(x)  ;

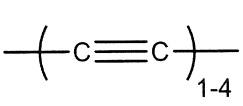
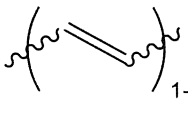
(xi)  ; và

(xii) 

trong đó:

mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} , Ar_{15} , Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18}, Ar_{19}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24} , Ar_{25} và Ar_{26} độc lập được chọn từ (C_6-C_{14})aryl;

mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 độc lập được chọn từ:

 và  ;

R_1, là C_3-C_6 xycloalkyl hoặc C_1-C_6 vòng dị vòng;

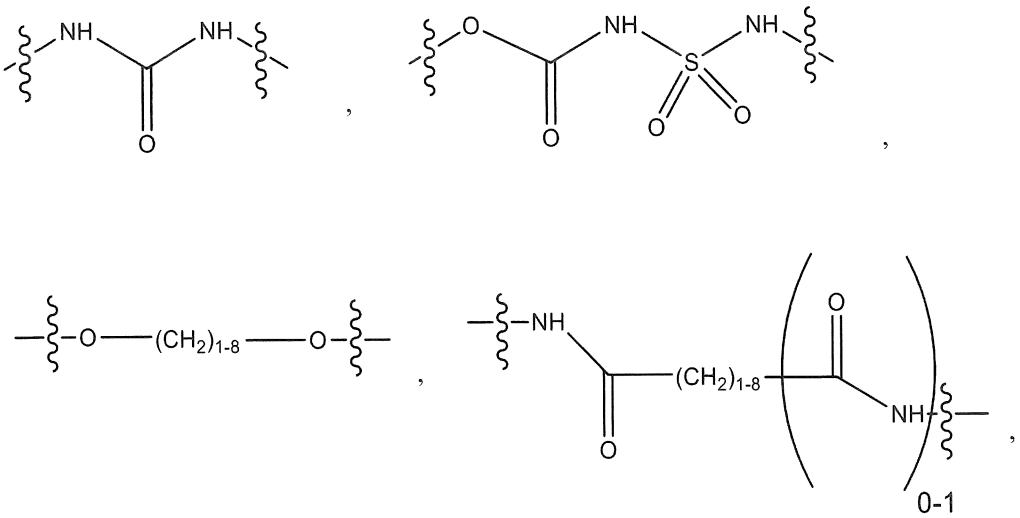
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-O--(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_e-$ và $-(CH_2)_f-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_g-$;, còn tốt hơn nữa là C_2 heteroaryl

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_h-$; $-(CH_2)_i-O--(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_k-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_l-$ và $-(CH_2)_{m'}-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_{m''}-$;

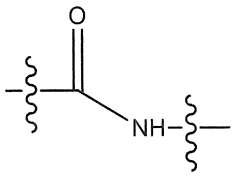
R_4 là C_3-C_6 xycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl hoặc $(CH_2)_{n'}$-(C_6-C_{14})aryl -$(CH_2)_{n''}$, $(CH_2)_{n'''}$-Alk-$(CH_2)_{n''''}$, trong đó n', n'', n''' và n'''' độc lập được chọn từ 1 đến 8

R_5 là C_3-C_6 xycloalkyl;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_z$,

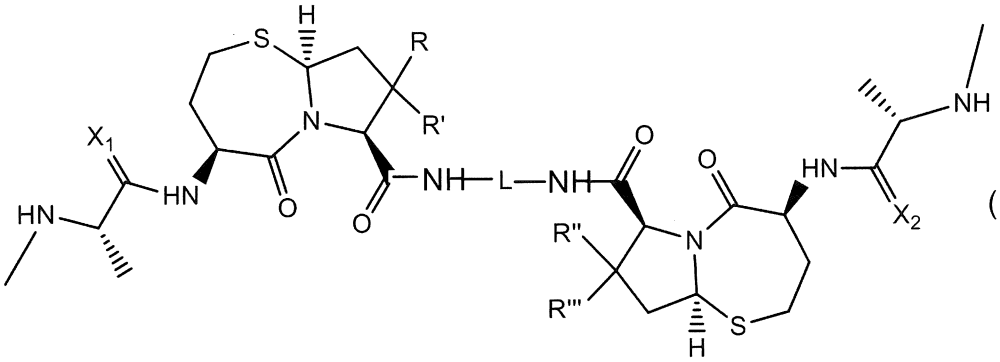


và



mỗi a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, m', m'', n, p, q, r, s, t, u, v, x, y và z độc lập được chọn từ 1 đến 12.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ia):



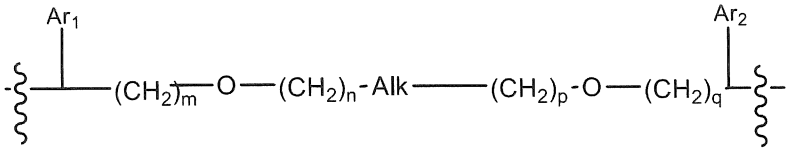
(Ia)

hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

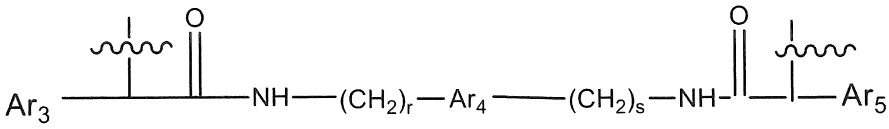
R, R', R'' và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

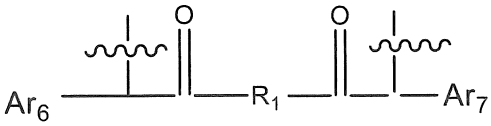
L là phần tử liên kết được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) 

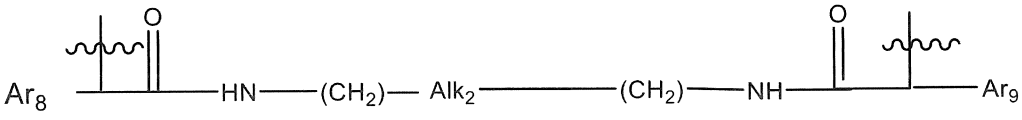
;

(ii) 

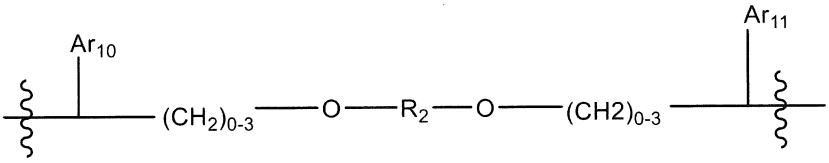
;

(iii) 

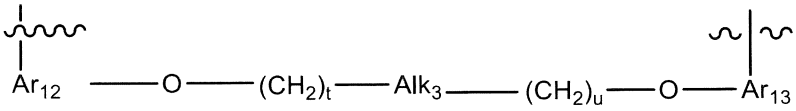
;

(iv) 

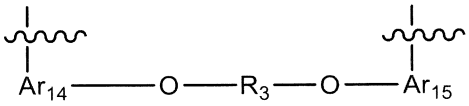
;

(v) 

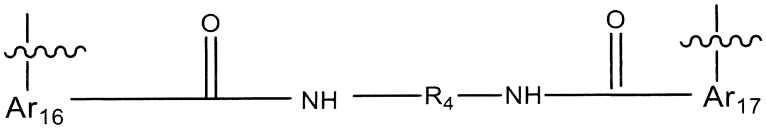
;

(vi) 

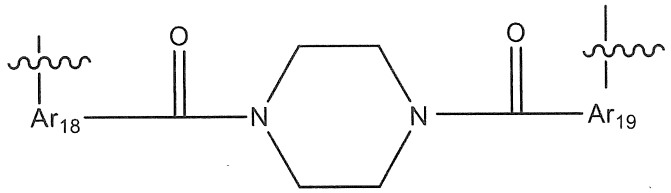
;

(vii) 

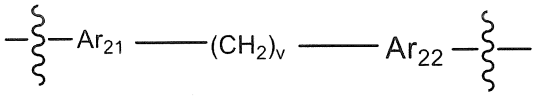
;

(viii) 

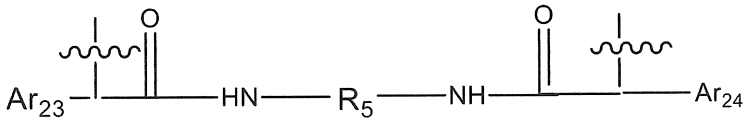
;

(ix) 

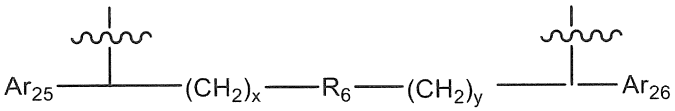
;

(x) 

;

(xi) 

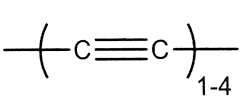
; và

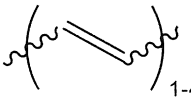
(xii) 

trong đó:

mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} , Ar_{15} , Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18}, Ar_{19}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24} , Ar_{25} và Ar_{26} độc lập được chọn từ $(C_6$-$C_{14})$aryl;

mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 độc lập được chọn từ:



và 

;

R_1, là C_3-C_6 xycloalkyl hoặc C_1-C_6 vòng dị vòng;

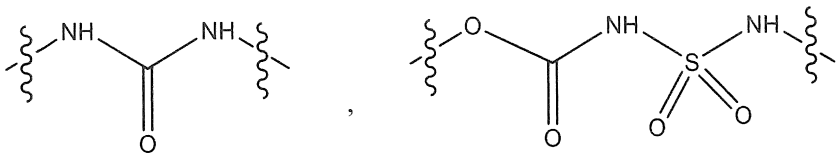
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-O--(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_d-(C_6$-$C_{14})$aryl$-(CH_2)_e-$ và $-(CH_2)_f-(C_1$-$C_6)$heteroaryl$-(CH_2)_g-$;

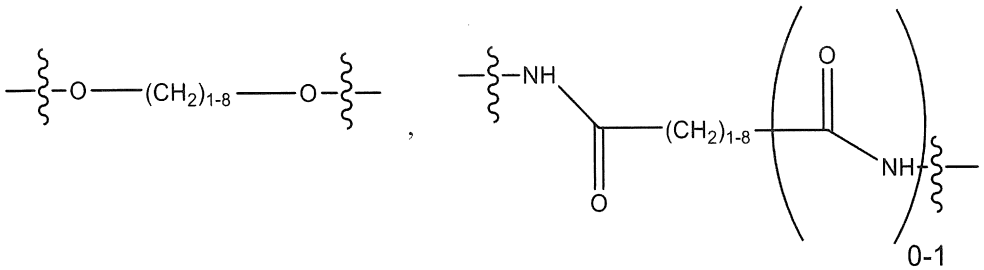
R_3 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_h-$; $-(CH_2)_i-O--(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_k-(C_6$-$C_{14})$aryl$-(CH_2)_l-$ và $-(CH_2)_{m'}-(C_1$-$C_6)$heteroaryl$-(CH_2)_{m''}-$;

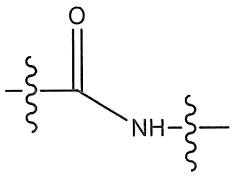
R_4 là C_3-C_6 xycloalkyl, $(C_6$-$C_{14})$aryl hoặc $(CH_2)_{n'}-(C_6$-$C_{14})$aryl $-(CH_2)_{n''}$, $(CH_2)_{n'''}$-Alk-$(CH_2)_{n''''}$, trong đó n', n'', n''' và n'''' độc lập được chọn từ 1 đến 8

R_5 là C_3-C_6 xycloalkyl;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_z$,

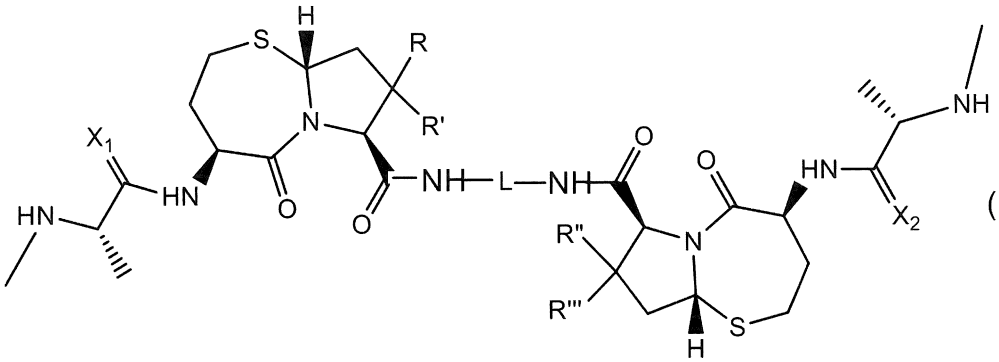




và 

mỗi a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, m', m'', n, p, q, r, s, t, u, v, x, y và z độc lập được chọn từ 1 đến 12.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (Ib):



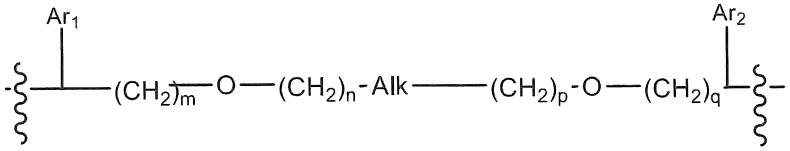
(Ib)

hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

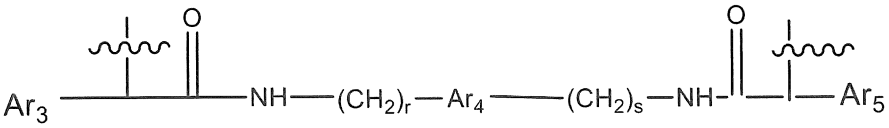
R, R', R'' và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

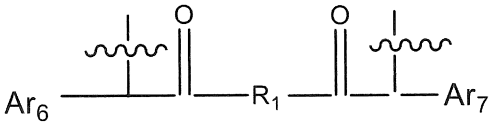
L là phần tử liên kết được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) 

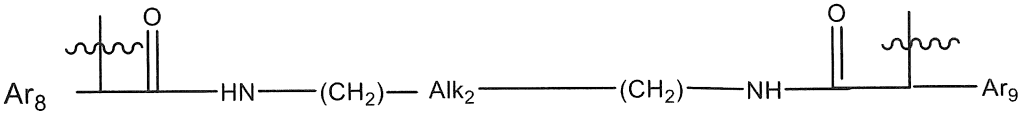
;

(ii) 

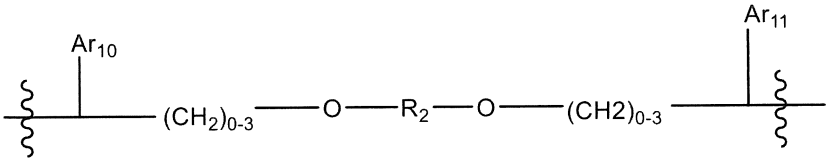
;

(iii) 

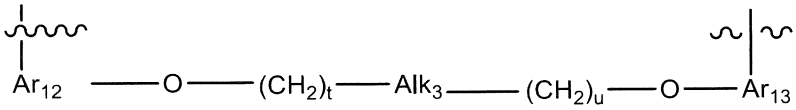
;

(iv) 

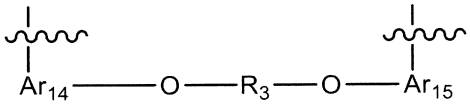
;

(v) 

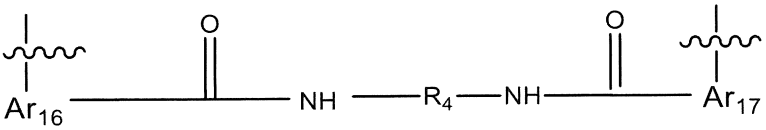
;

(vi) 

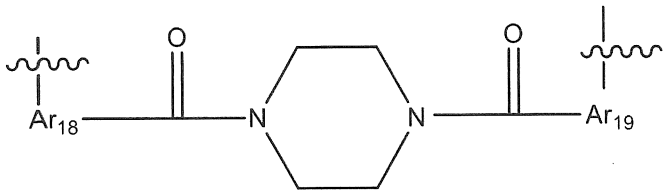
;

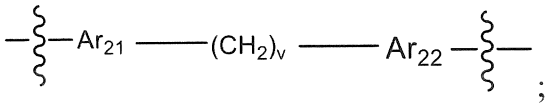
(vii) 

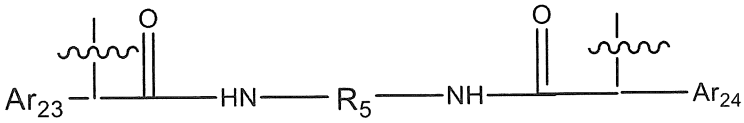
;

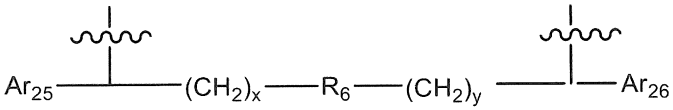
(viii) 

;

(ix)  ;

(x)  ;

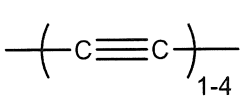
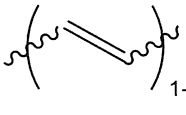
(xi)  ; và

(xii) 

trong đó:

mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} , Ar_{15} , Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18}, Ar_{19}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24} , Ar_{25} và Ar_{26} độc lập được chọn từ (C_6-C_{14})aryl;

mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 độc lập được chọn từ:

 và  ;

R_1, là C_3-C_6 xycloalkyl hoặc C_1-C_6 vòng dị vòng;

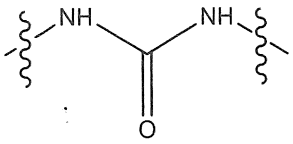
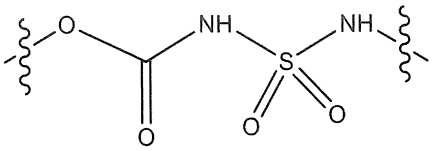
R_2 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-O--(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_d-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_e-$ và $-(CH_2)_f-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_g-$;

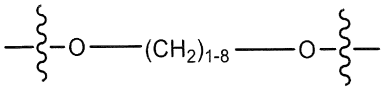
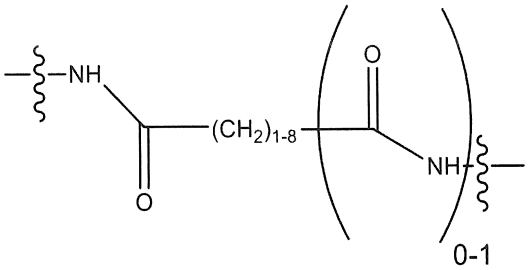
R_3 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_h-$; $-(CH_2)_i-O--(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_k-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_l-$ và $-(CH_2)_{m'}-(C_1-C_6)heteroaryl-(CH_2)_{m''}-$;

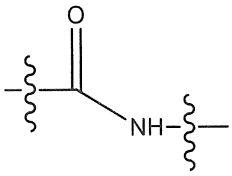
R_4 là C_3-C_6 xycloalkyl, (C_6-C_{14})aryl hoặc $(CH_2)_{n'}-(C_6-C_{14})aryl-(CH_2)_{n''}$, $(CH_2)_{n'''}-Alk-(CH_2)_{n''''}$, trong đó n', n'', n''' và n'''' độc lập được chọn từ 1 đến 8

R_5 là C_3-C_6 xycloalkyl;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_z$,


,

,


,

,

và 

mỗi a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, m', m'', n, p, q, r, s, t, u, v, x, y và z độc lập được chọn từ 1 đến 12.

Theo các phương án khác nhau, và ngoài các phương án trên, mỗi biến a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, m', m''. n, p, q, r, s, t, u, v, x, y và z đối với các Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) và (III) có thể độc lập được chọn từ 1 đến 8.

Theo các phương án khác nhau, ít nhất một trong số R'' và R''' là CH_3. Tốt hơn nếu, cả R'' và R' đều là CH_3.

Tốt nhất, nếu mỗi R, R', R'' và R''' là CH_3.

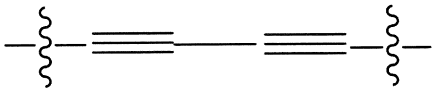
Theo các phương án khác nhau, cả X_1 và X_2 là O.

Theo các phương án khác nhau, cả X_1 và X_2 là S.

Theo các phương án khác nhau, X_1 là O và X_2 là S.

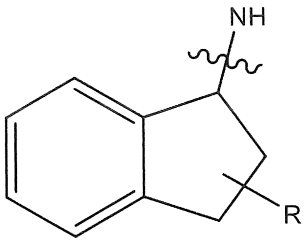
Theo các phương án khác nhau, X_1 là S và X_2 là O.

Theo các phương án khác nhau, mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 tốt hơn là:


.

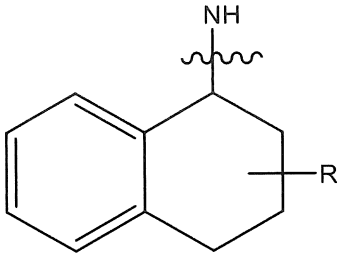
Theo các phương án khác nhau, mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24}, Ar_{25} và Ar_{26} có thể là C_6 aryl.

Theo các phương án khác nhau, mỗi Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14}, Ar_{15} Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18} và Ar_{19} có thể là C_9 aryl. Theo các phương án được ưu tiên, C_9 aryl được thể hiện bởi



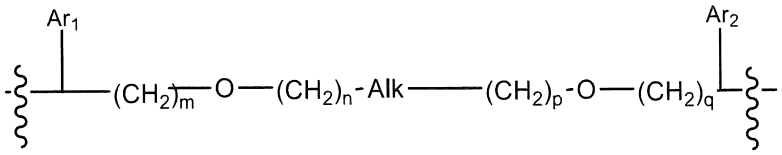
trong đó nitơ trong NH nối qua liên kết amit với hệ hai vòng của hợp chất và R biểu thị việc gắn với phần tử liên kết.

Theo các phương án khác nhau, mỗi Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18} và Ar_{19} là C_{10} aryl. Theo các phương án được ưu tiên, C_{10} aryl được thể hiện bởi



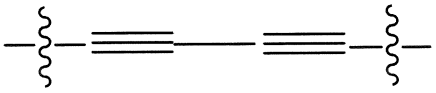
trong đó nitơ trong NH nối qua liên kết amit với hệ hai vòng của hợp chất và R biểu thị việc gắn với phần tử liên kết.

Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (i):

(i) 

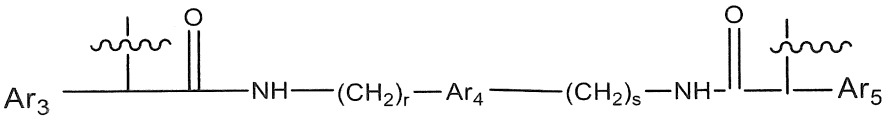
mỗi Ar_1 và Ar_2 có thể độc lập được chọn từ C_6-C_9 aryl

Tốt hơn, nếu đối với Công thức (i), Ar_1 là C_6 aryl. Alk là:



Ar_2 là C_6 aryl, m bằng 1, n bằng 1, p bằng 1 và q bằng 1. Theo một phương án, X_1 là S và X_2 là S. Theo một phương án, X_1 là S và X_2 là O.

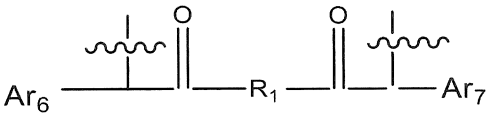
Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (ii):

(ii) 

mỗi Ar_3, Ar_2 và Ar_5 có thể độc lập được chọn từ C_6-C_9 aryl

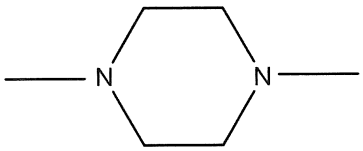
Tốt hơn, nếu đối với Công thức (ii), Ar_3 là C_6 aryl, Ar_4 là C_6 aryl, r bằng 1, Ar_4 là C_6 aryl, s bằng 1 và Ar_5 là C_6 aryl. Theo một phương án, X_1 là O và X_2 là O. Theo một phương án, X_1 là S và X_2 là S.

Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (iii):

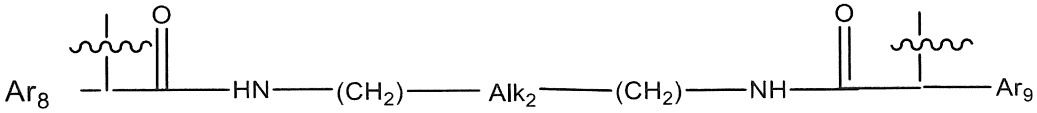
(iii) 

trong đó mỗi Ar_6 và Ar_7 độc lập là C_6-C_9 aryl, tốt nhất nếu mỗi nhóm này là C_6 aryl;

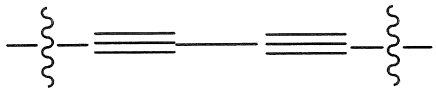
trong đó R_1 tốt hơn là C_1-C_6 vòng dị vòng (ví dụ, C_4 vòng dị vòng), tốt nhất là:



Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (iv):

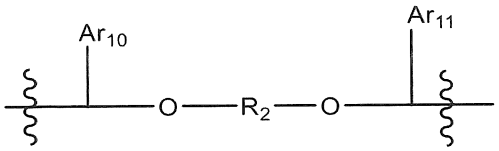
(iv) 

Tốt hơn, nếu đối với Công thức (iv), Ar_8 là C_{6-9} aryl, còn tốt hơn nữa là C_6 aryl, và Alk_2 là:



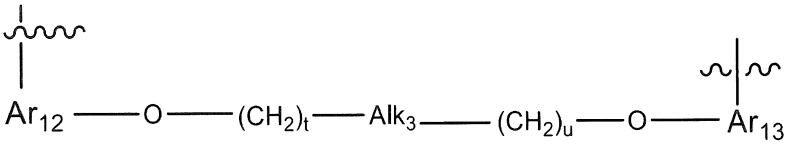
và Ar_9 là C_6 aryl; C_{6-9} aryl, còn tốt hơn nữa là C_6 aryl.

Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (v):

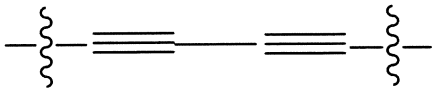
(v) 

Tốt hơn, nếu đối với Công thức (v), Ar_{10} là C_{6-9} aryl, còn tốt hơn nữa là C_6 aryl, Ar_{11} tốt hơn là C_{6-9} aryl, còn tốt hơn nữa là C_6 aryl và R_2 được chọn từ $-(CH_2)-C_{6-9}$ aryl-(CH_2)-, (còn tốt hơn nữa là, $-(CH_2)-C_6$ aryl-(CH_2)-), $-(CH_2)_{1-8}$- (còn tốt hơn nữa là -$(CH_2)_4$- , -$(CH_2)_3$- , hoặc-$(CH_2)_6$-) và $-(CH_2)_{2-6}-O-(CH_2)_{2-6}-$ (còn tốt hơn nữa là $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}$). Theo một phương án, R_2 là $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$. Khi R_2 là heteroaryl, thì tốt hơn nếu nó là C_2 heteroaryl.

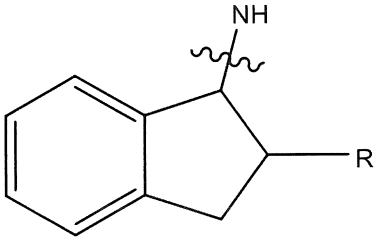
Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (vi):

(vi) 

Tốt hơn, nếu đối với Công thức (vi), Ar_{12} là C_{6-9} aryl, t bằng 1-4 (còn tốt hơn nữa là, t bằng 1), Alk_3 là:

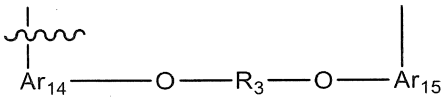


u bằng 1-4 (còn tốt hơn nữa là, u bằng 1) và Ar_{13} là C_{6-9} aryl. Tốt nhất nếu mỗi Ar_{12} và Ar_{13} là C_9aryl, và tốt nhất là, C_9 aryl được thể hiện như sau:



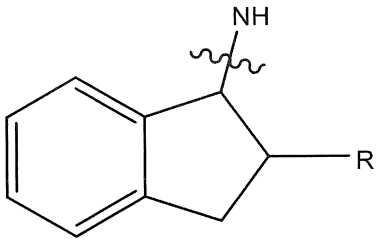
trong đó nitơ trong NH nối qua liên kết amit với hệ hai vòng của hợp chất và R biểu thị việc gắn với phần tử liên kết.

Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (vii):

(vii) 

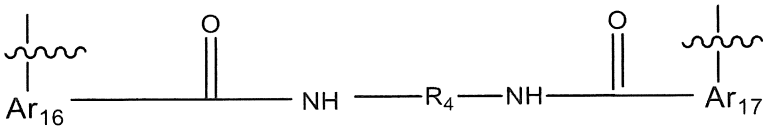
Tốt hơn, nếu đối với Công thức (vii), Ar_{14} là C_{6-9} aryl (còn tốt hơn nữa là, C_9 aryl), R_3 được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_{1-12}$ (ví dụ, $(CH_2)_{4-6}$); $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{1-6}-$ (ví dụ, $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$), và Ar_{15} là C_9 aryl. Còn tốt hơn nữa nếu đối với Công thức (vii), Ar_{14} là C_9 aryl, R_3 được chọn từ nhóm bao gồm $-(CH_2)_{4-12}-$, $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$,

Theo các phương án được ưu tiên, mỗi Ar_{14} và Ar_{15} là C_9 aryl như sau:



trong đó nitơ trong NH nối qua liên kết amit với hệ hai vòng của hợp chất và R biểu thị việc gắn với phần tử liên kết.

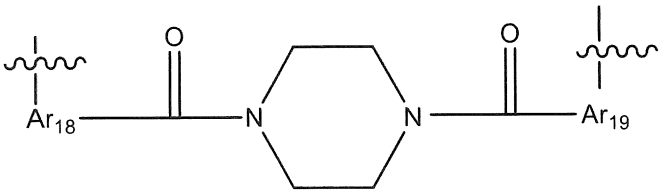
Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (viii):

(viii) 

Tốt hơn, nếu Ar_{16} là C_{6-10} aryl, còn tốt hơn nữa là, C_9 aryl hoặc C_{10} aryl, R_4 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_6 xycloalkyl hoặc $(C_6$-$C_{14})$aryl và Ar_{17} là C_{6-10} aryl, còn tốt

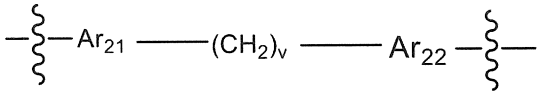
hơn nữa là, C_9 aryl hoặc C_{10} aryl. Còn tốt hơn nữa, nếu R_4 là C_6 xycloalkyl, C_6 aryl, -CH_2-C_6 aryl-CH_2 , hoặc

Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (ix):

(ix) 

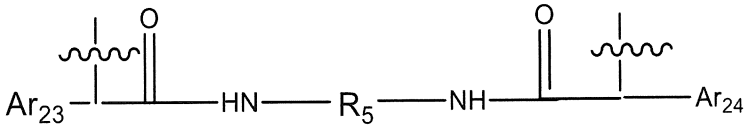
Tốt hơn, nếu Ar_{18} là C_{6-10} aryl, còn tốt hơn nữa là, C_9 aryl hoặc C_{10} aryl và Ar_{19} là C_{6-10} aryl, còn tốt hơn nữa là, C_9 aryl hoặc C_{10} aryl.

Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (x):

(X) 

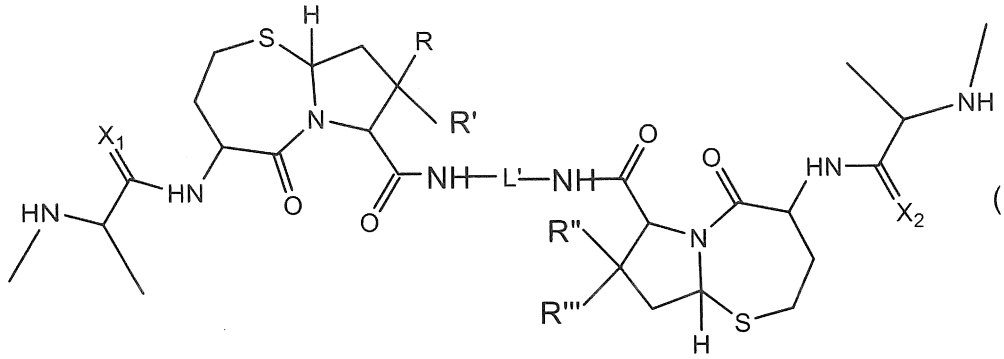
Tốt hơn, nếu A_{21} và A_{22} độc lập được chọn từ C_{6-9} aryl, và v nằm trong khoảng từ 1 đến 6. Còn tốt hơn nữa, nếu theo một phương án, Ar_{21} là C_6 aryl, v bằng 1 và Ar_{22} là C_6 aryl. Còn tốt hơn nữa, nếu theo một phương án, Ar_{21} là C_6 aryl, v bằng 2 và Ar_{22} là C_6 aryl.

Theo các phương án khác nhau, phần tử liên kết có Công thức (xi):

(xi) 

Tốt hơn, nếu Ar_{23} là C_{6-9} aryl, còn tốt hơn nữa là C_6aryl, R_5 là C_3-C_6 xycloalkyl và Ar_{24} tốt hơn là C_{6-9} aryl, còn tốt hơn nữa là C_6 aryl. Tốt nhất, nếu R_5 là C_6 xycloalkyl.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



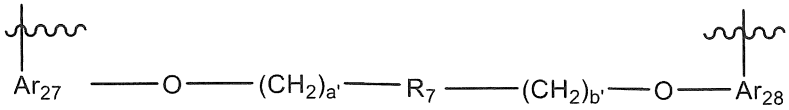
(II)

trong đó

R, R', R" và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

L' là phần tử liên kết có Công thức:

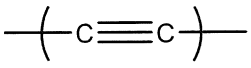


;

trong đó:

mỗi Ar_{27} và Ar_{28} độc lập được chọn từ C_6-C_{14} aryl,

R_7 được chọn từ nhóm gồm



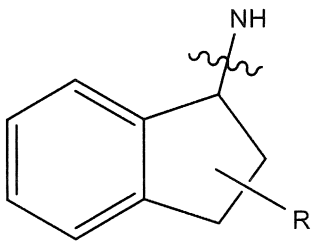
, C_6 aryl và -$(CH_2)_{4-15}$- (còn tốt hơn nữa là, -$(CH_2)_{6-10}$-); và

a' và b' độc lập được chọn từ 0 đến 6.

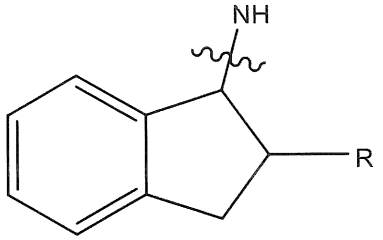
Theo các phương án khác nhau, mỗi R, R', R" và R''' là CH_3.

Theo các phương án khác nhau, mỗi X_1 và X_2 là O;

Theo các phương án khác nhau, mỗi Ar_{27} và Ar_{28} được chọn từ C_6-C_{10} aryl, và còn tốt hơn nữa nếu mỗi nhóm này là C_9 aryl. Theo các phương án khác nhau, C_9 aryl có thể được thể hiện bởi Công thức



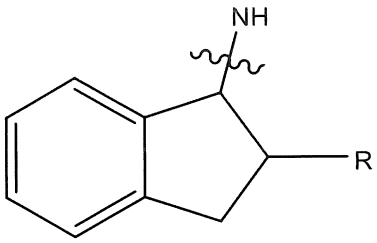
trong đó nitơ trong NH nối qua liên kết amit với hệ hai vòng của hợp chất và R biểu thị việc gắn với phần tử liên kết. Tốt nhất, nếu C_9 aryl có Công thức:



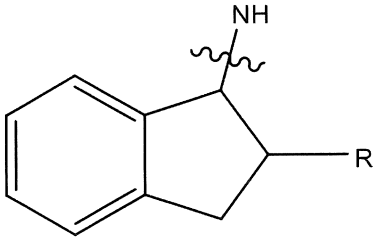
Theo một phương án, mỗi R, R', R" và R''' là CH_3, mỗi X_1 và X_2 là O; a' bằng 1, b' bằng 1, R_7 là:

 ; và

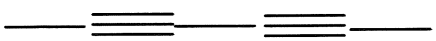
mỗi Ar_{27} và Ar_{28} có Công thức:



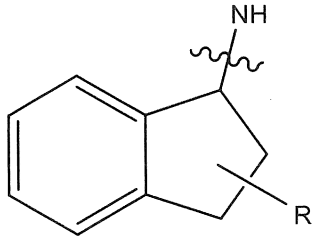
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (II), với điều kiện khi mỗi R, R', R" và R''' là CH_3, mỗi X_1 và X_2 là O, thì mỗi Ar_{27} và Ar_{28} có Công thức:



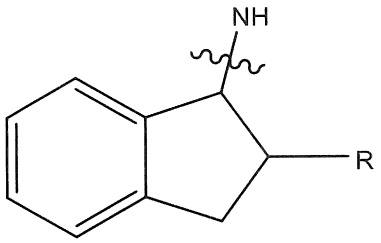
và a' bằng 1, và b' bằng 1, R_7 không là:

 ;

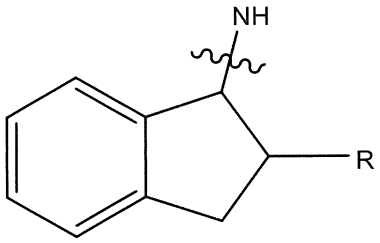
Theo các phương án khác nhau, hợp chất có Công thức (II) được bao hàm, trong đó a' bằng 0, b' bằng 0 và R_7 là $-(CH_2)_{6-15}-$, (còn tốt hơn nữa là $-(CH_2)_{6-10}-$), mỗi R, R', R" và R''' là CH_3, mỗi X_1 và X_2 là O, và mỗi Ar_{27} và Ar_{28} là C_9 aryl. Tốt hơn, nếu C_9 aryl được thể hiện bởi Công thức



trong đó nitơ trong NH nối qua liên kết amit với hệ hai vòng của hợp chất và R biểu thị việc gắn với phần tử liên kết. Tốt nhất, nếu C_9 aryl có Công thức:

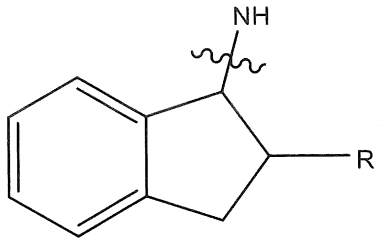


Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (II), trong đó a' bằng 0, b' bằng 0, R_7 là $-(CH_2)_6-$, mỗi R, R', R" và R''' là CH_3, mỗi X_1 và X_2 là O, và mỗi Ar_{27} và Ar_{28} là C_9 aryl được thể hiện bởi Công thức:



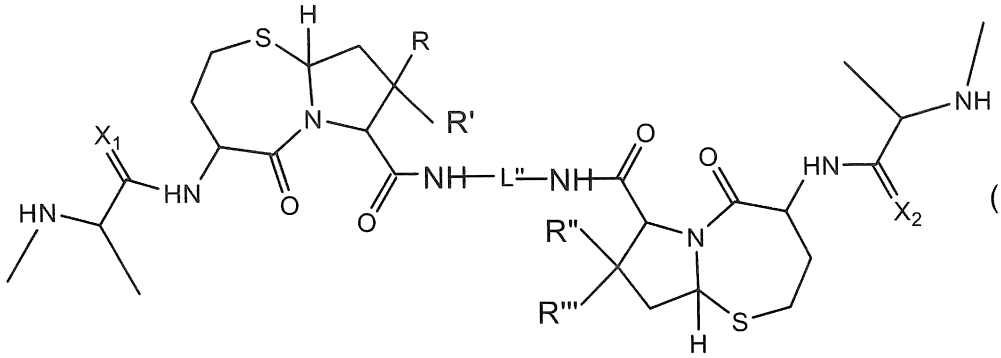
trong đó nitơ trong NH nối qua liên kết amit với hệ hai vòng của hợp chất và R biểu thị việc gắn với phần tử liên kết.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (II), với điều kiện rằng khi mỗi R, R', R" và R''' là CH_3, mỗi X_1 và X_2 là O, thì mỗi Ar_{27} và Ar_{28} có Công thức:



và a' bằng 0, b' bằng 0, R_7 không là $-(CH_2)_6-$:

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc (III):



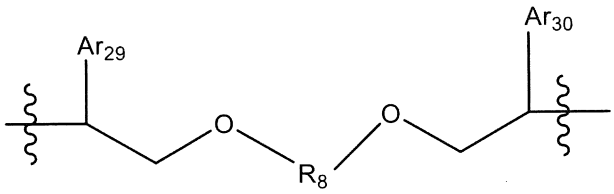
(III)

trong đó

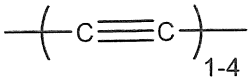
R, R', R" và R''' độc lập được chọn từ H và CH_3;

X_1 và X_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O và S; và

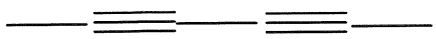
L'' là phần tử liên kết có Công thức:



trong đó Ar_{29} và Ar_{30} độc lập được chọn từ C_6-C_{10} aryl và R_8 được chọn từ nhóm bao gồm:


, $-(CH_2)_{6-15}-$,'- và $-(CH_2)_{d'}-(C_6-C_{10})aryl-(CH_2)_{e'}-$; trong đó d' và e' độc lập được chọn và nằm trong khoảng từ 1 đến 6.

Theo một phương án về hợp chất có Công thức (III), mỗi R, R', R" và R''' là CH_3;, mỗi X_1 và X_2 là O, mỗi Ar_{29} và Ar_{30} là C_6 aryl, và R_8 là:



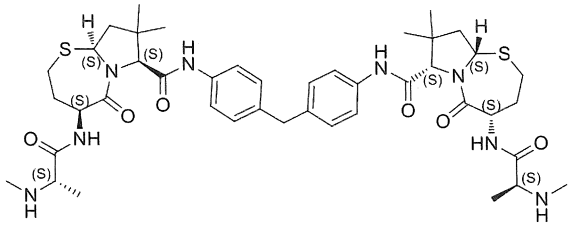
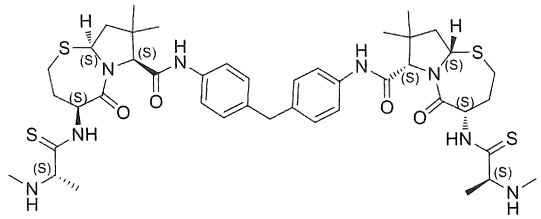
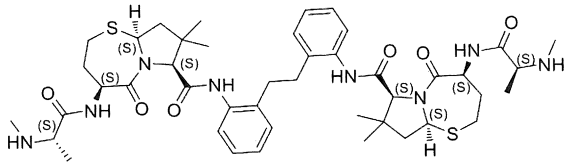
Theo một phương án về hợp chất có Công thức (III), mỗi R, R', R" và R''' là CH_3;, mỗi X_1 và X_2 là O, mỗi Ar_{29} và Ar_{30} là C_6 aryl, và R_8 là $-(CH_2)_{\cdot}-(C_6)aryl-(CH_2)_{\cdot}-$.

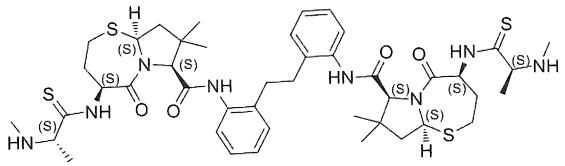
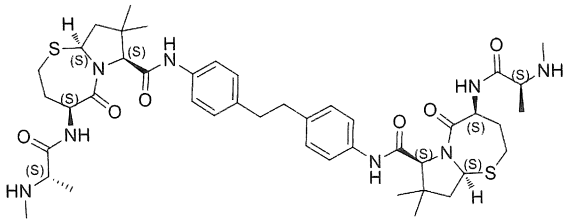
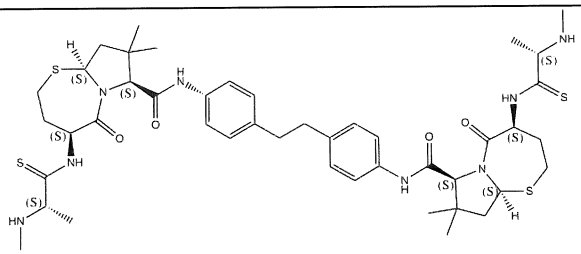
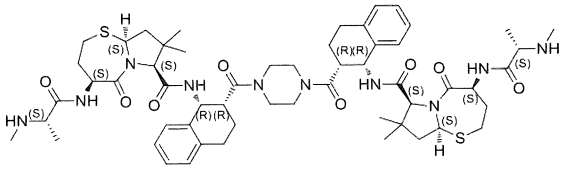
Theo một phương án về hợp chất có Công thức (III), mỗi R, R', R" và R''' là CH_3; mỗi X_1 và X_2 là O, mỗi Ar_{29} và Ar_{30} là C_6 aryl, và R_8 là $-(CH_2)_6-$.

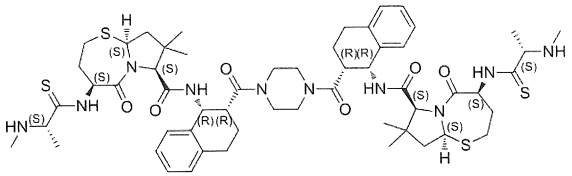
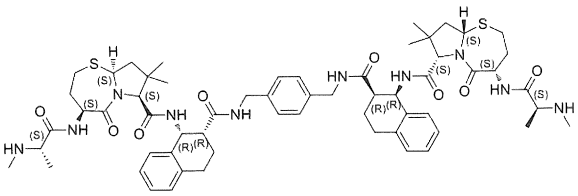
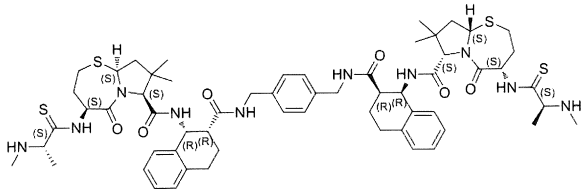
Trong Công thức (II) và (III) nêu trên, nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau, nhưng không bị giới hạn: (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo, oxo, haloalkyl, bihaloalkyl, trihaloalkyl, haloalkoxy, bihaloalkoxy, trihaloalkoxy, hydroxyl, amino, và amit. Ngoài ra, nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl trong các Công thức (I), (Ia) và (Ib) cũng có thể tùy ý được thế bằng nhóm nêu trên.

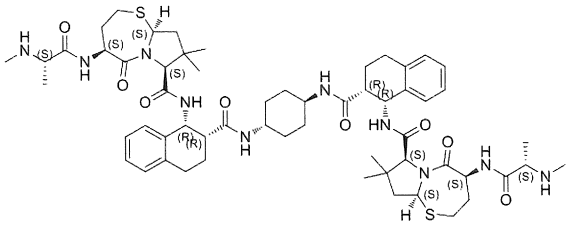
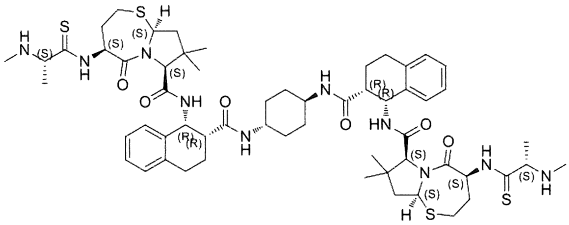
Các hợp chất làm ví dụ bao hàm bởi sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn, các hợp chất trong Bảng 1 dưới đây:

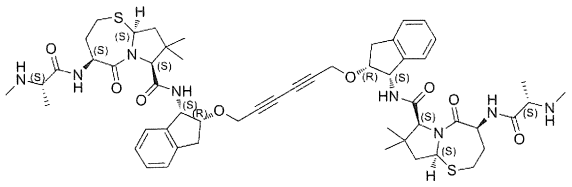
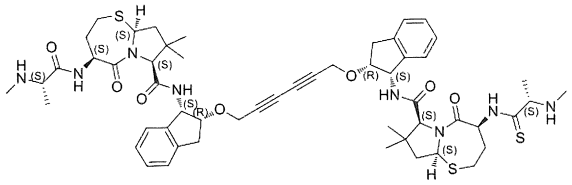
Bảng 1

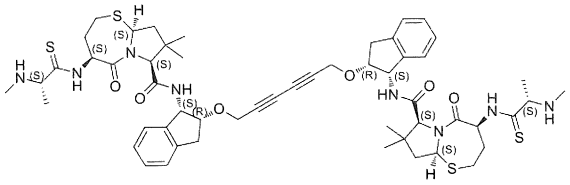
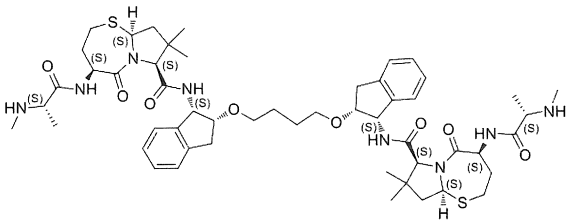
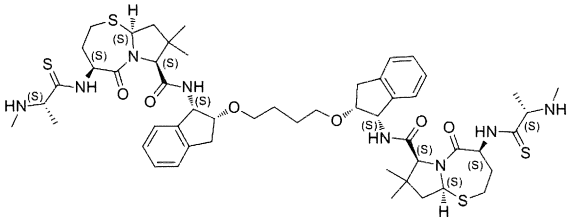
Hợp chất số	Cấu trúc của hợp chất	Tên hợp chất
1		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
2		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
3		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

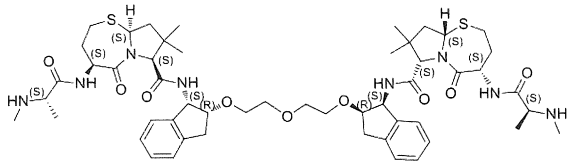
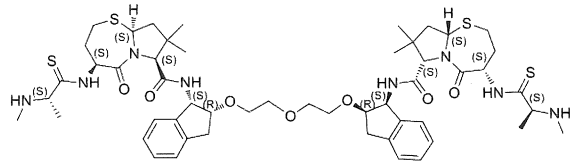
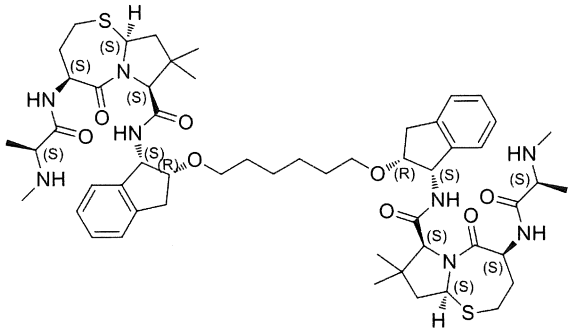
4		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
5		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
6		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
7		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

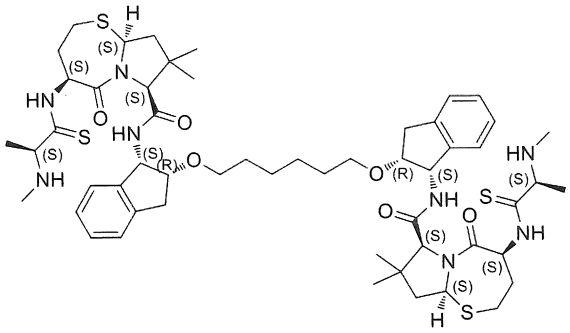
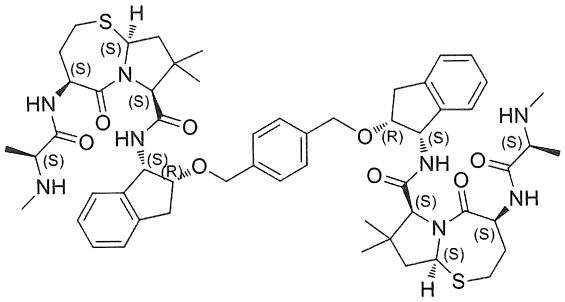
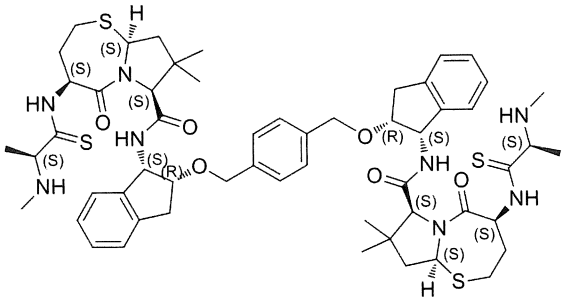
8		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
9		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
10		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

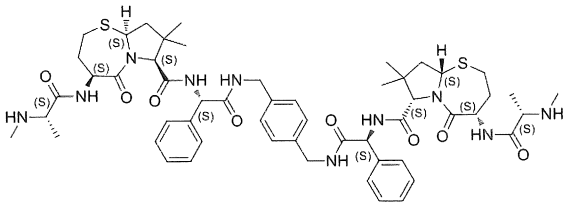
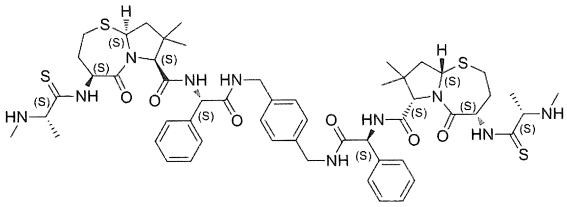
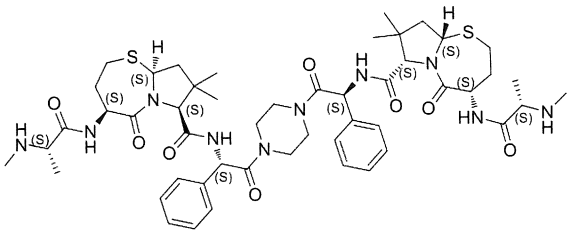
11		(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
12		(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

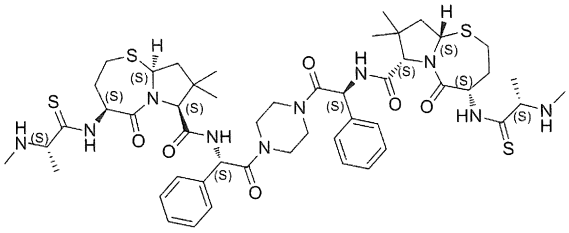
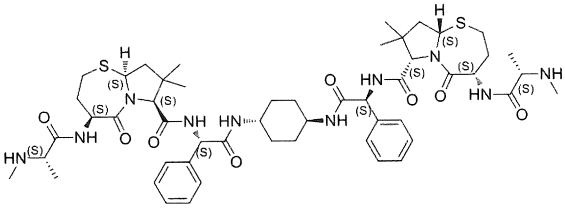
13		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
14		(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

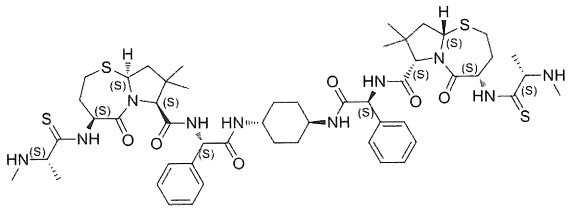
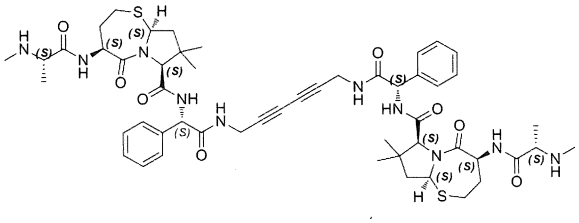
15		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
16		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
17		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

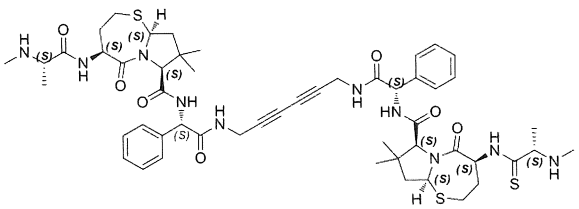
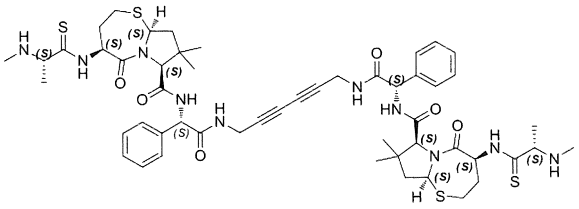
18		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
19		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
20		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

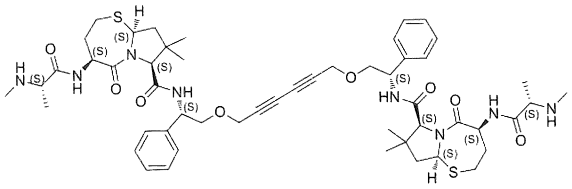
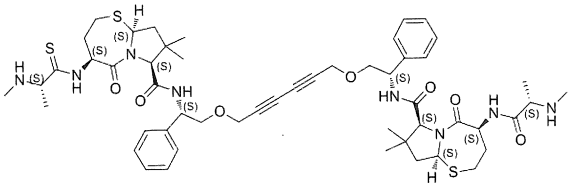
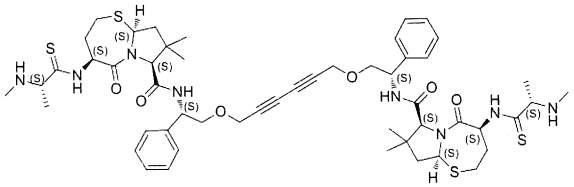
21		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
22		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
23		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

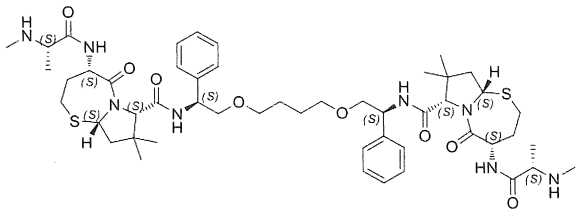
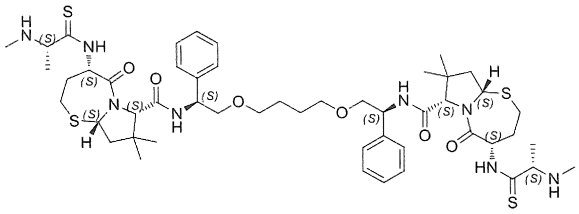
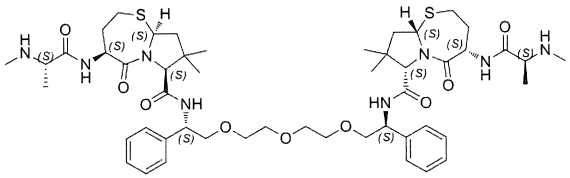
24		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
25		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
26		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

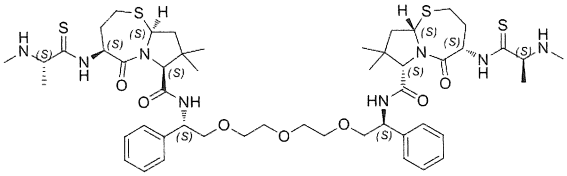
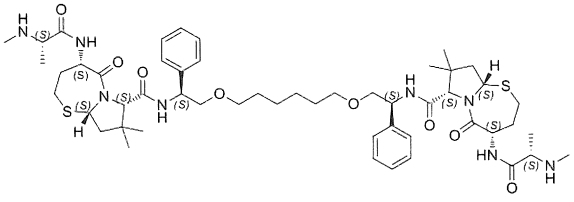
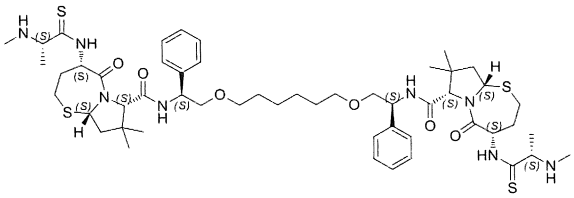
27		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
28		(2S)-N-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-{[(S)-phenyl({[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenylaxetamido]xyclohexyl]carbamoyl})metyl]carbamoyl}-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl]-2-(metylamino)propanamit

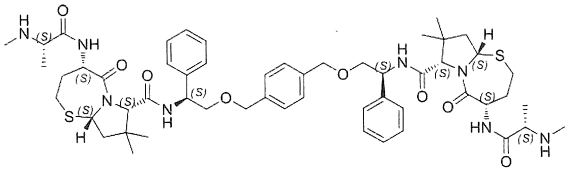
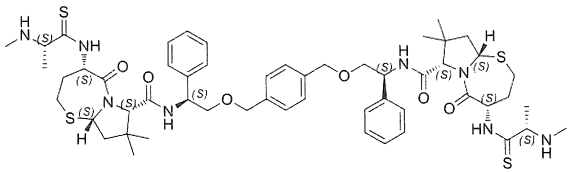
29		(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyl-N-[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenylaxetamido]xyclohexyl]axetamit
30		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

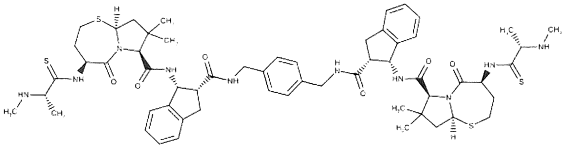
31		(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
32		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

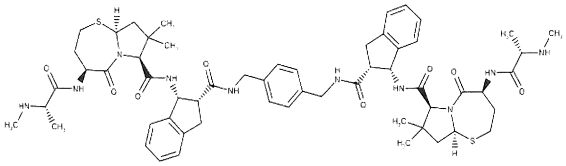
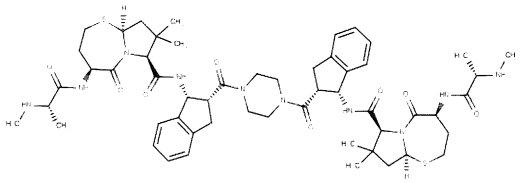
33		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
34		(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
35		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

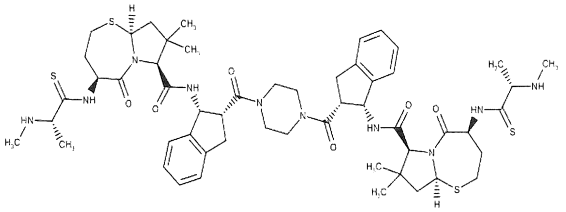
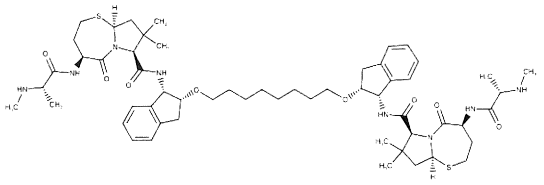
36		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
37		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
38		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

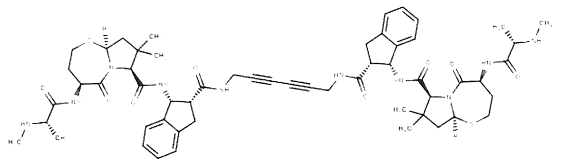
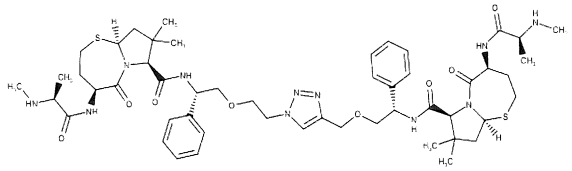
39		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
40		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
41		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

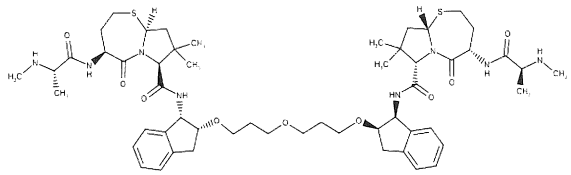
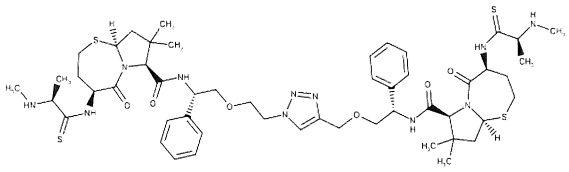
42		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
43		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

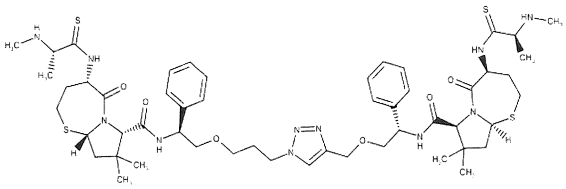
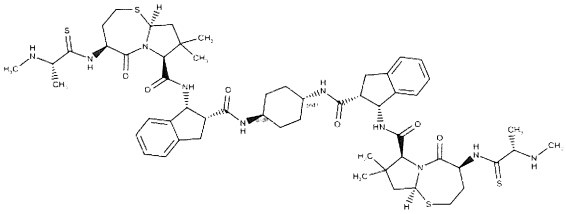
44		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]formamido}metyl)phenyl]metyl}carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

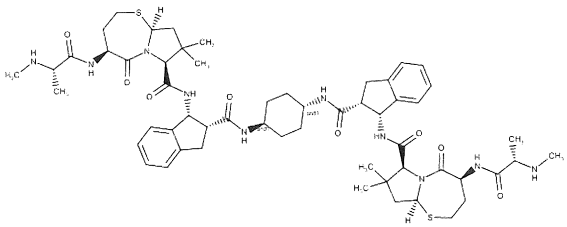
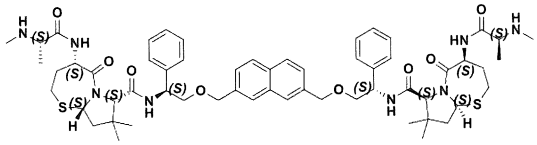
45		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]formamido}metyl)phenyl]metyl}carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
46		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonyl]piperazin-1-carbonyl}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

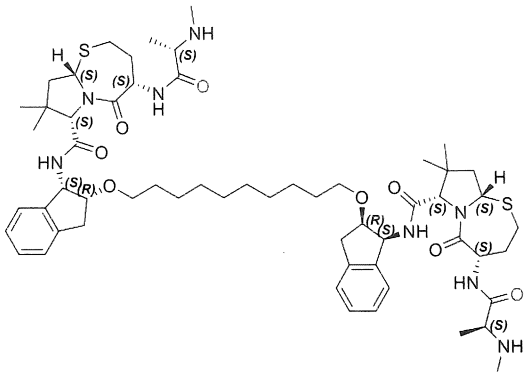
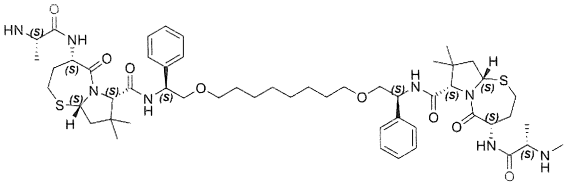
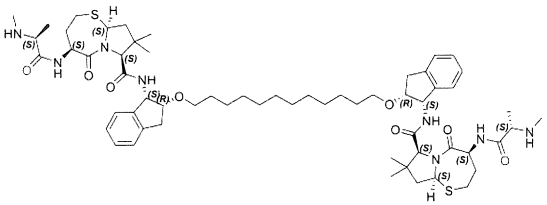
47		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonyl]piperazin-1-carbonyl}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
48		(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[(8-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]oxy}octyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

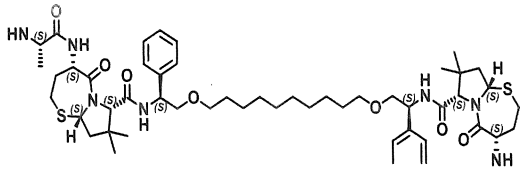
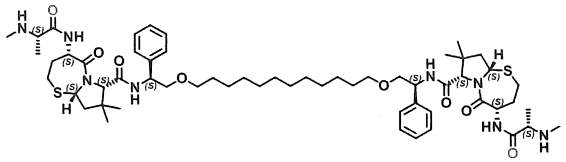
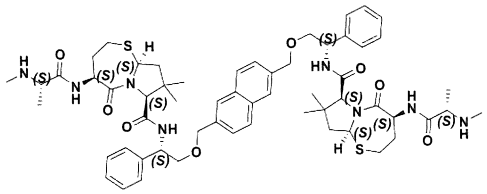
49		(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-[(6-{[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]formamido}hexa-2,4-diyn-1-yl)carbamoyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
50		(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyletoxy]metyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]-1-phenyletyl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

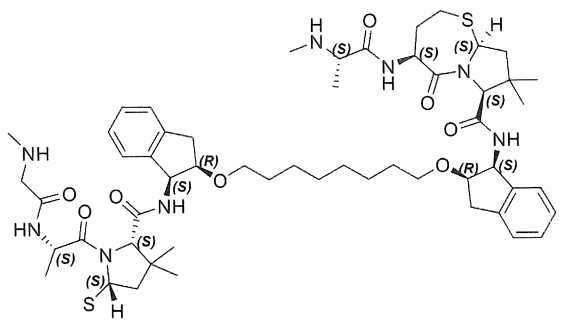
51		(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[3-(3-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]oxy}propoxy)propoxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
52		(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyletoxy]metyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]-1-phenyletyl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

53		(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[3-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyletoxy]metyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]-1-phenyletyl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
54		(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanethioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

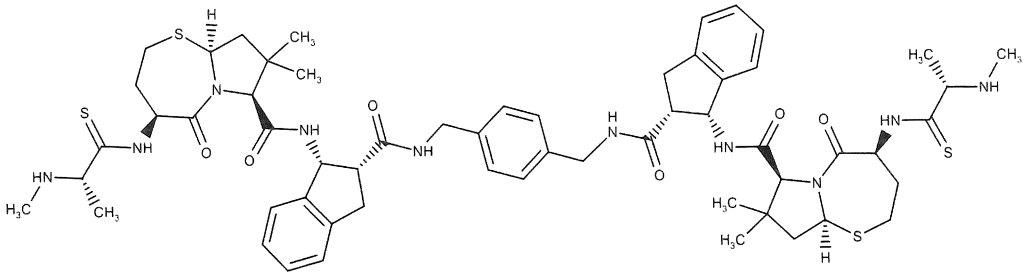
55		(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit
56		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((naphtalen-2,7-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

57		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
58		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(octane-1,8-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
59		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

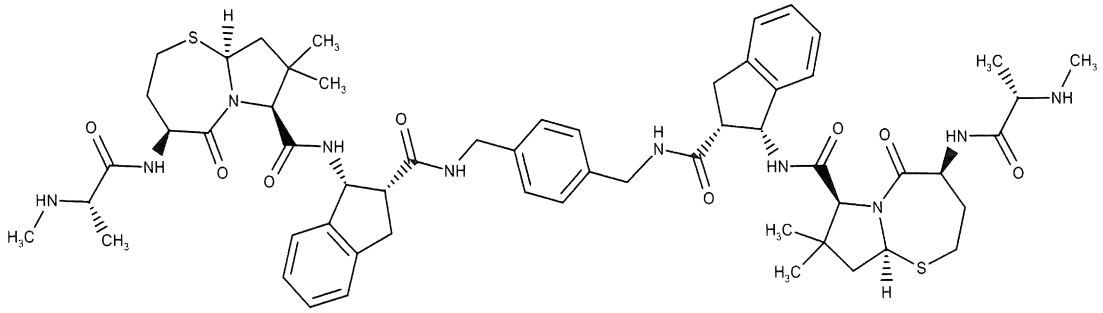
60		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
61		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)
62		4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((naphtalen-2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

63		(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(octane-1,8-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

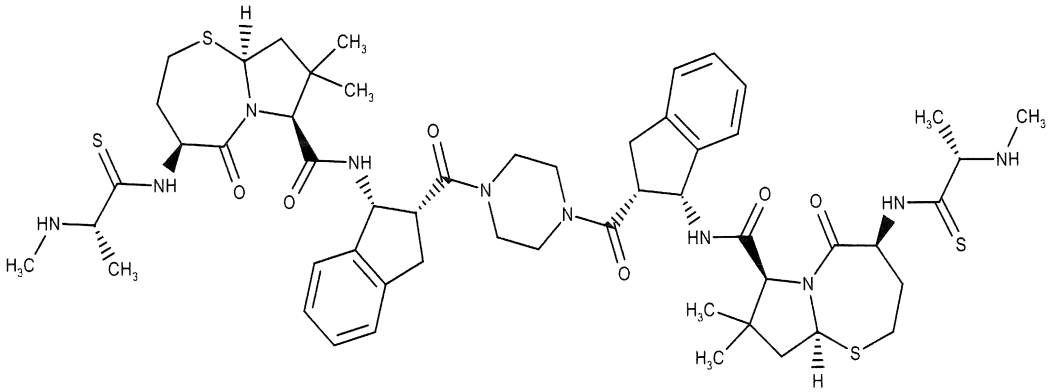
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



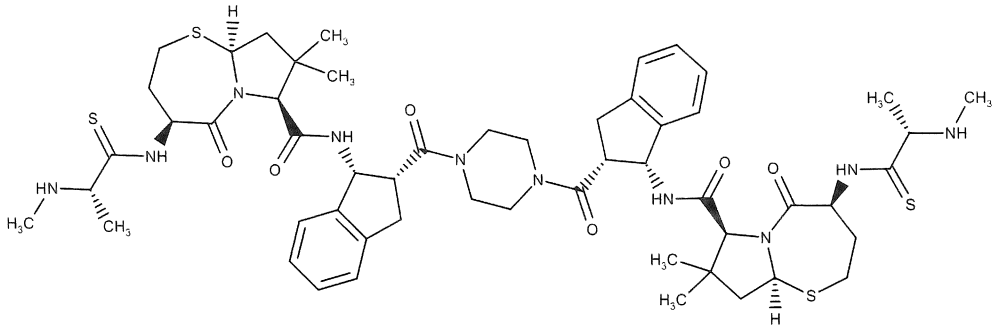
;



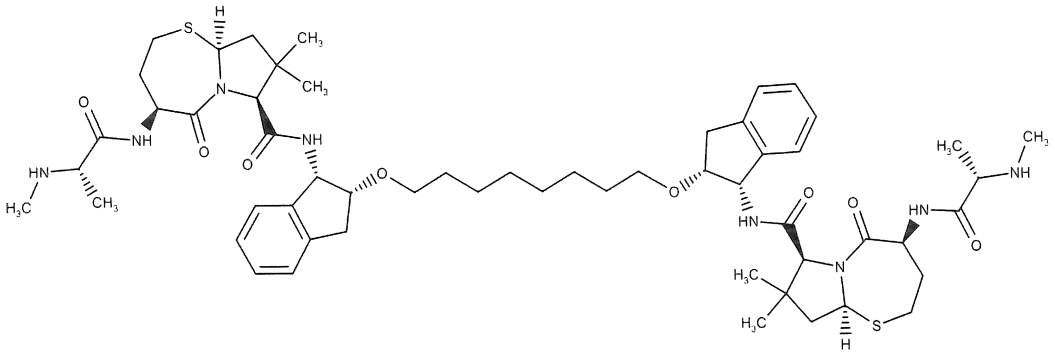
;



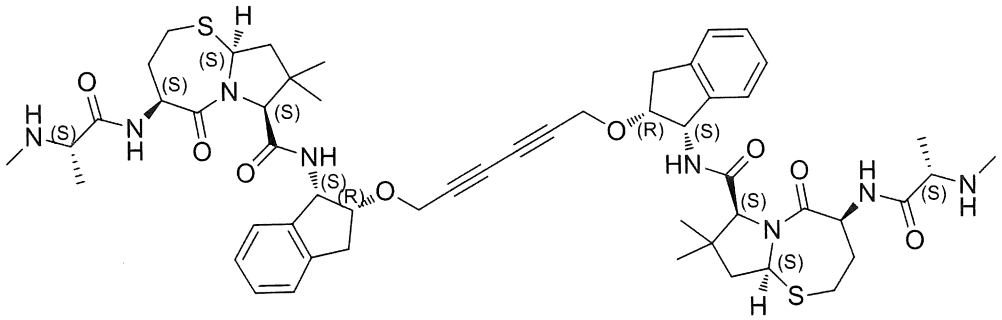
.



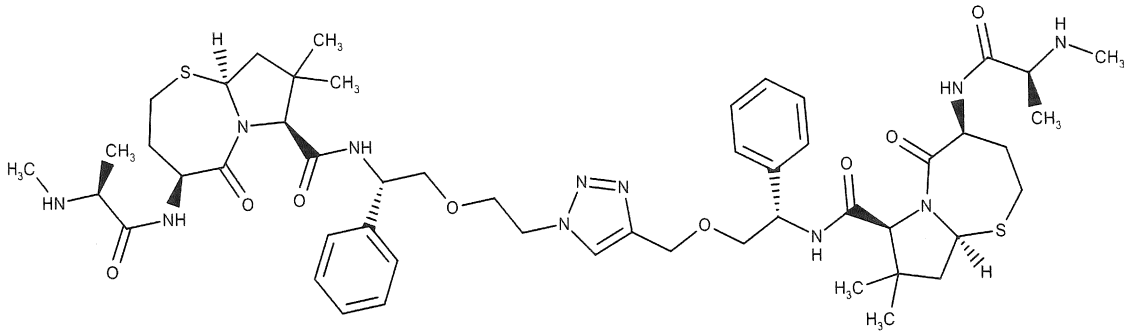
;



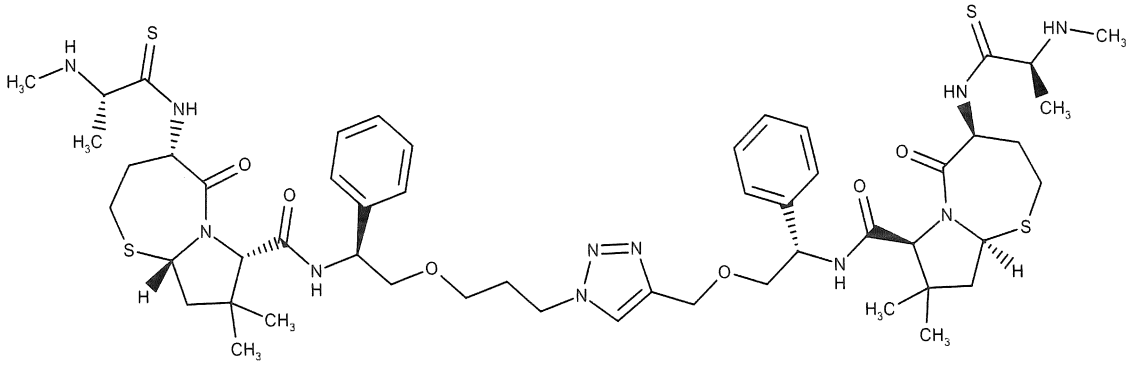
;



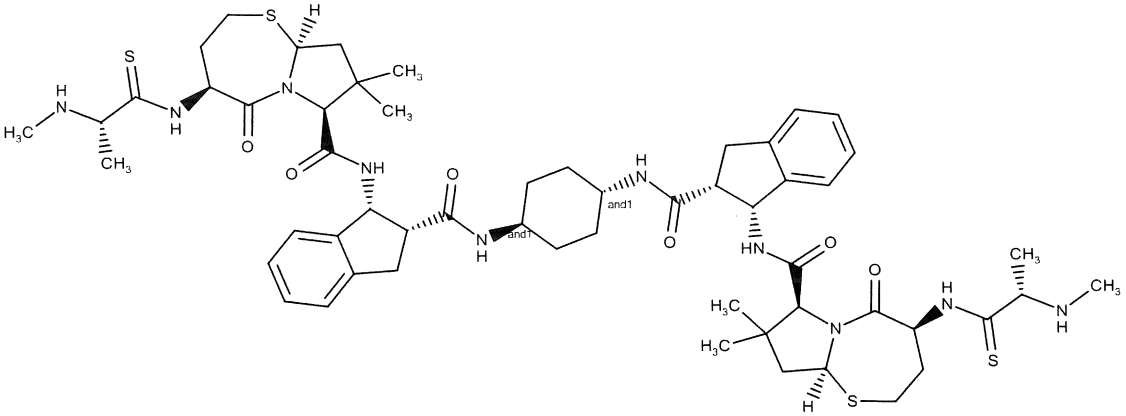
.



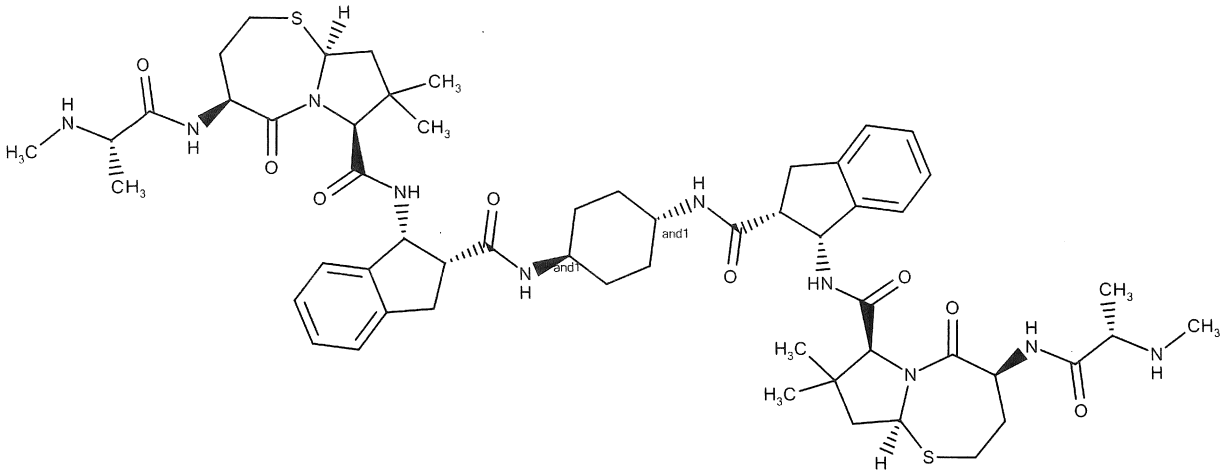
;



;

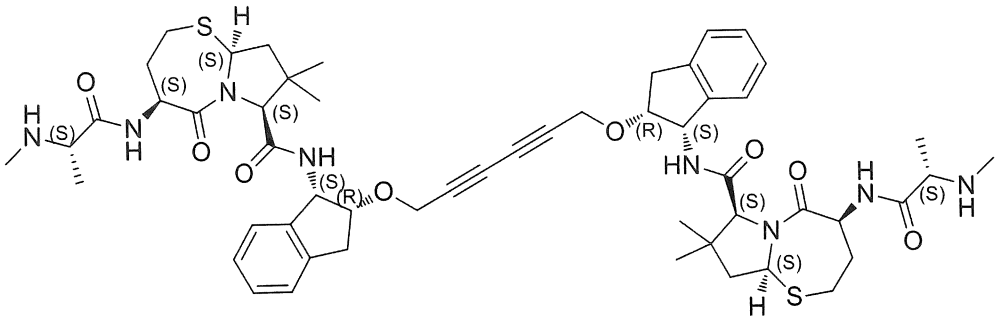


;

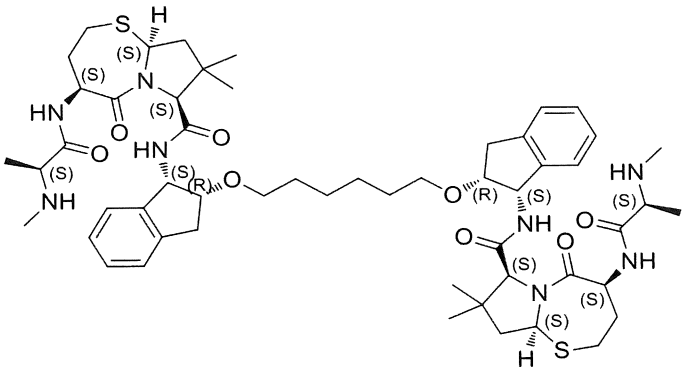


và muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



;



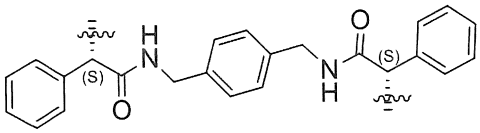
;

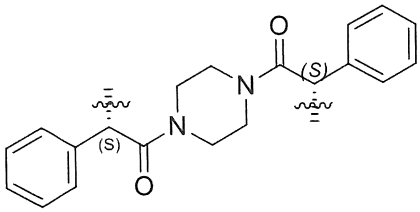
và muối dược dụng của chúng.

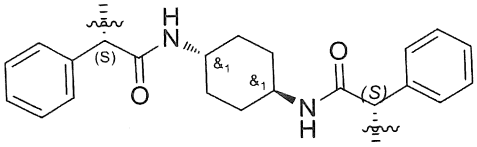
Các muối dược dụng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế đối với tất cả các hợp chất 1-63 nêu ở đây. Tốt nhất, nếu mỗi hợp chất 1-63 có thể được thể hiện tổng quát là hydroclorua (tức là, muối HCl), ví dụ, cụ thể hơn là dihydroclorua, muối (2 HCl). Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất 1-63 thể

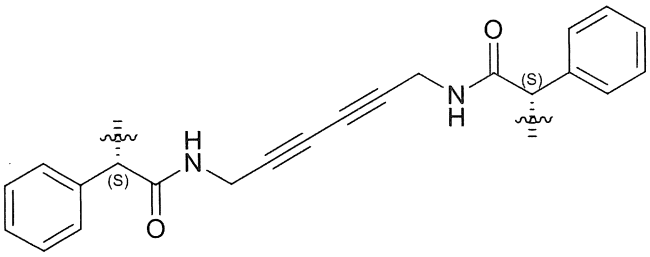
hiện ở dạng đơn lẻ, bao gồm các muối dược dụng của chúng, cũng như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này ở dạng bazơ tự do.

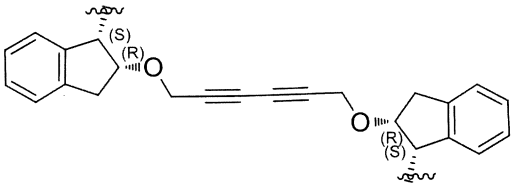
Ví dụ cụ thể về phần tử liên kết (L) có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm các phần tử được chọn từ nhóm bao gồm:

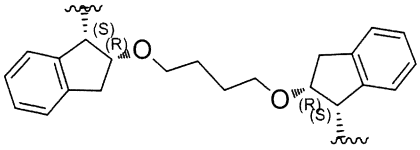

;

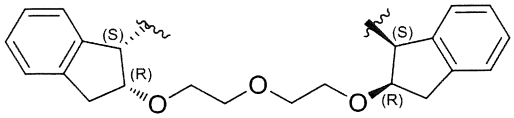

;

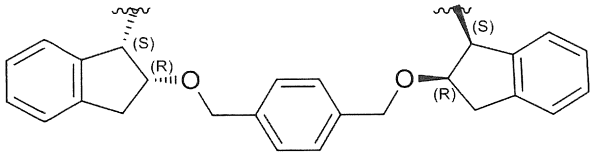

;


;

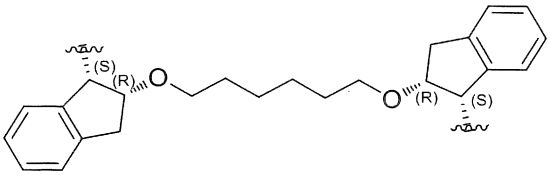

;


;

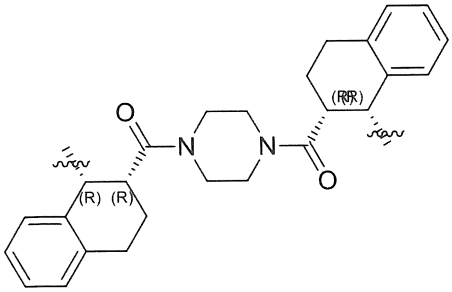

;



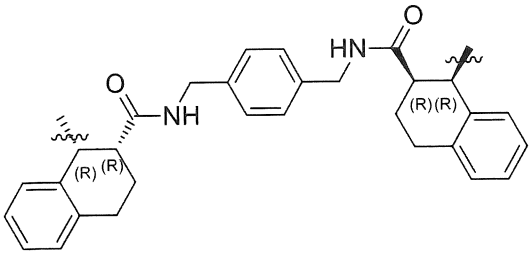
;



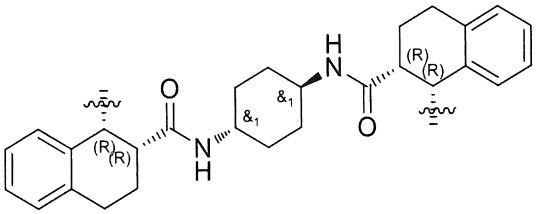
;



;

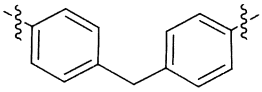


;

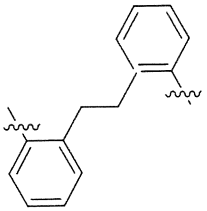


;

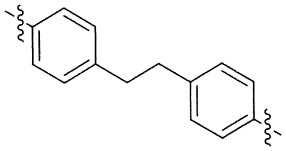
;



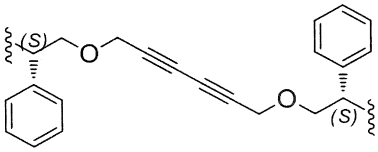
;



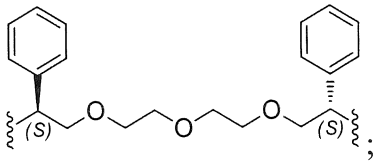
;



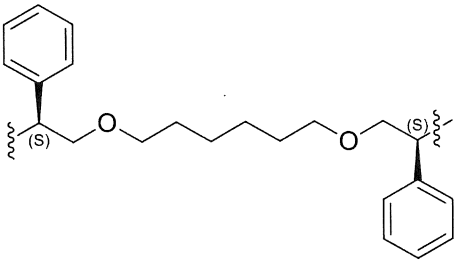
;



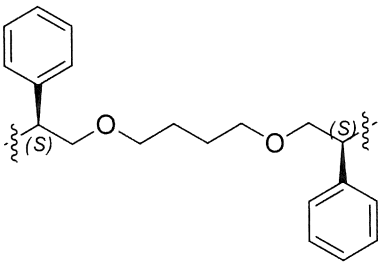
;



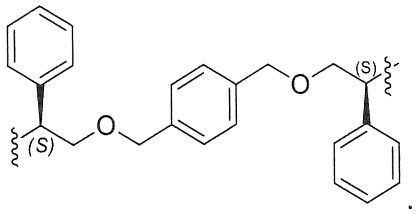
;



;



; và



Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng. Theo phương án khác, hợp chất có mặt ở dạng vô định hình. Theo phương án khác, dược phẩm ở dạng viên nén. Theo phương án khác, hợp chất có mặt ở dạng thể phân tán phun khô. Theo phương án khác, dược phẩm có mặt ở dạng hạt nano, ví dụ, hạt có kích cỡ nằm trong khoảng từ 1 đến 100 nanomet.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị việc nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng dược phẩm như được mô tả ở đây.

Hơn thế nữa, hợp chất theo sáng chế, cũng như các phần tử liên kết (L), có thể tồn tại cụ thể ở dạng hình học hoặc chất đồng phân lập thể. Sáng chế dự tính tất cả các hợp chất như vậy, bao gồm các chất đồng phân cis và trans, các chất đồng phân đối ảnh (-) và (+), các chất đồng phân đối ảnh (R) và (S), các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân (D), các chất đồng phân (L), các hỗn hợp triệt quang của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, như các hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh hoặc về mặt đồng phân không đối quang, là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các nguyên tử cacbon không đối xứng bổ sung có thể có mặt trong phần tử thế như nhóm alkyl. Tất cả các chất đồng phân như vậy, cũng như các hỗn hợp của chúng, đều được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các chất đồng phân hoạt quang (R) và (S) và các chất đồng phân d và l có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Ví dụ, nếu

chất đồng phân đối ảnh cụ thể của hợp chất theo sáng chế là mong muốn thì nó có thể được điều chế bằng cách tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng cách tạo dẫn xuất với chất phụ trợ không đối xứng, trong đó hỗn hợp chất đồng phân không đối quang thu được được phân tách và nhóm phụ trợ được phân cắt để thu được các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết mong muốn. Theo cách khác, nếu phân tử chứa nhóm chức bazơ, chẳng hạn như nhóm amino, hoặc nhóm chức axit, chẳng hạn như nhóm carboxyl, các muối không đối quang có thể được tạo thành với axit hoặc bazơ quang hoạt thích hợp, sau đó là bước phân giải các chất đồng phân không đối quang được tạo thành bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc bằng các biện pháp sắc ký đã biết trong lĩnh vực, và sau đó thu hồi các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Ngoài ra, việc tách các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang thường được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký sử dụng các pha tĩnh, không đối xứng, tùy ý kết hợp với việc tạo dẫn xuất hóa học (ví dụ, tạo thành các carbamat từ các amin).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, hoặc muối dược dụng của chúng để dùng trong liệu pháp điều trị trong y tế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, hoặc muối dược dụng của chúng để dùng trong điều trị nhiễm HIV.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, trong đó hợp chất hoặc muối của hợp chất được sử dụng trong sản xuất thuốc để dùng trong điều trị nhiễm HIV ở người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp chữa trị việc nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất có các Công thức I, Ia, Ib, II và III, cũng như hợp chất bất kỳ của Bảng 1, cùng với các muối dùng trong dược phẩm của chúng. "Chữa trị" hoặc "việc chữa trị" bệnh ở bệnh nhân được dùng để chỉ sự trừ tiệt, ngừng, dừng hoặc kết thúc sự suy giảm miễn dịch của virut ở người hoặc các triệu chứng, hoặc tiến triển của các triệu chứng hoặc virut, trong khoảng thời gian được xác định. Ví dụ, theo một phương án, "chữa trị" hoặc "việc chữa trị" để chỉ việc dùng có tác dụng điều trị hoặc kết hợp dùng đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác cảm ứng và duy trì kiểm soát virut liên tục (mức độ virut trong huyết tương

có thể không phát hiện được bằng, ví dụ, thử nghiệm phản ứng chuỗi polymeraza (polymerase chain reaction - PCR), thử nghiệm bADN (branched chain DNA - ADN mạch nhánh) hoặc thử nghiệm NASBA (axit nucleic sequence based amplification - khuếch đại trên cơ sở trình tự axit nucleic) của virut suy giảm miễn dịch ở người sau tối thiểu hai năm không can thiệp điều trị khác bất kỳ. Các thử nghiệm PCR, bDNA và NASBA nêu trên được thực hiện sử dụng các kỹ thuật đã biết và quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, sự trừ tiệt, ngừng, dừng hoặc kết thúc của virut suy giảm miễn dịch ở người hoặc các triệu chứng, hoặc tiến triển của các triệu chứng hoặc virut, có thể được duy trì liên tục trong tối thiểu hai năm.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp chữa trị việc nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng dược phẩm chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II và III, cùng với các muối dùng trong dược phẩm của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II và III, hoặc muối dược dụng của chúng trong sản xuất thuốc để dùng trong việc chữa trị nhiễm HIV.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II và III, hoặc muối dược dụng của chúng để dùng trong việc chữa trị nhiễm HIV.

Dạng kết hợp của các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II và III, và một hoặc nhiều chất hữu ích trong liệu pháp trị liệu HIV cũng có thể được sử dụng trong phương pháp chữa trị nhiễm HIV.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, hoặc muối của chúng là chế phẩm phù hợp để dùng ngoài đường ruột. Theo phương án khác, dược phẩm là dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa tác dụng dài. Theo phương án khác, dược phẩm này là dược phẩm hạt nano.

Các hợp chất theo sáng chế và các muối, các solvat của chúng, hoặc các dẫn xuất dược dụng khác của chúng, có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất trị liệu khác. Do đó, theo các phương án khác, phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng, ngoài việc dùng hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III,

còn có thể dùng một hoặc nhiều chất dùng trong dược phẩm bổ sung có hoạt tính chống lại HIV.

Theo các phương án như vậy, một hoặc nhiều chất bổ sung có hoạt tính chống lại HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng retrovirut, chất đảo ngược tính tiềm ẩn, và chất để trị liệu quét sạch.

Theo các phương án khác, một hoặc nhiều chất bổ sung có hoạt tính chống lại HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nucleotit transcriptaza đảo ngược, chất ức chế không nucleotit transcriptaza đảo ngược, chất ức chế proteaza, chất ức chế đi vào, chất ức chế gắn và dung hợp, chất ức chế integraza, chất ức chế sự trưởng thành, chất ức chế CXCR4 và/hoặc CCR5, chất ức chế histon deaxetylaza, chất ức chế histon crotonyl transferaza, chất chủ vận protein kinaza C, chất ức chế proteasom, chất chủ vận TLR7, chất ức chế miền bromo, và kháng thể trung hòa, và dạng kết hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều chất bổ sung có hoạt tính chống lại HIV được chọn từ nhóm bao gồm zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudin, todoxil, emtricitabin, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, nevirapin, delavirdine, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirin, lersivirine, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirin, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtit, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 và BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir,cabotegravir, bictegravir, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosin, tenofovir, lopinavir, darunavir, vorinostat, panobinostat, romidepin, axit valpronic, mocetinostat, natri corotonat, bryostatin, ingenol B, disulforam, GS-9620, JQ1, iBET151, , bortezomib, epigallocatechin galat, salinosporamit A, carfilzomib, kháng thể trung hòa rộng (bNAb), eCD4-Ig, CD4-Ig, và protein tái hướng đích ái lực kép (dual-affinity re-targeting - DART).

Như vậy, hợp chất theo sáng chế có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) và hoạt chất dùng trong dược phẩm khác bất kỳ có thể được dùng cùng với nhau hoặc riêng rẽ và, khi được dùng riêng rẽ, việc dùng có thể là dùng đồng thời hoặc lần lượt theo thứ

tự bất kỳ. Lượng của hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) theo sáng chế và hoạt chất dùng trong dược phẩm khác và thời gian dùng tương đối sẽ được chọn để đạt được tác dụng điều trị kết hợp mong muốn. Việc dùng kết hợp hợp chất theo sáng chế có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) và các muối, các solvat, hoặc các dẫn xuất dược dụng khác của nó với các chất điều trị khác có thể dưới dạng kết hợp bằng cách dùng đồng thời trong: (1) một dược phẩm đơn nhất gồm cả hai hợp chất; hoặc (2) các dược phẩm riêng rẽ mà mỗi dược phẩm chứa một trong số các hợp chất này. Cách khác, kết hợp có thể được dùng riêng rẽ theo cách thức lần lượt trong đó một chất điều trị được dùng thứ nhất và chất điều trị còn lại được dùng thứ hai hoặc v.v. Việc dùng lần lượt như vậy có thể là gần về thời gian hoặc cách xa nhau về thời gian. Lượng của hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III hoặc muối của chúng và hoạt chất dùng trong dược phẩm khác và thời gian dùng tương đối sẽ được chọn để đạt được tác dụng điều trị kết hợp mong muốn.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) có thể được sử dụng dưới dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất khác có thể là hữu ích trong điều trị HIV. Các chất này có thể bao gồm chất kháng retrovirut, chất đảo ngược tính tiềm ẩn, và chất để trị liệu quét sạch. Một vài ví dụ về chất kháng retrovirut được đưa ra dưới đây:

<u>Chất ức chế nucleotit transcriptaza đảo ngược</u> như zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudin, todoxil, emtricitabin, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, và các chất tương tự;

<u>Chất ức chế không nucleotit transcriptaza đảo ngược</u> (gồm các chất có hoạt tính oxy hóa như immunocal, oltipraz, v.v..) như nevirapin, delavirdine, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirin, lersivirine, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirin, và các chất tương tự;

<u>Chất ức chế proteaza</u> như saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, và các chất tương tự;

Chất ức chế đi vào, gắn và dung hợp như enfuvirtit (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 và BMS-626529, 5-Helix và các chất tương tự;

Chất ức chế integraza như raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, cabotegravir, bictegravir và các chất tương tự;

Chất ức chế sự trưởng thành như PA-344 và PA-457, và các chất tương tự; và

Chất ức chế CXCR4 và/hoặc CCR5 như vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427,857), TAK449, cũng như các chất được bộc lộ trong WO 02/74769, PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/39619, PCT/US03/39618, PCT/US03/39740, và PCT/US03/39732, và các chất tương tự.

Các ví dụ khác trong đó hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất hữu ích trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị HIV được tìm thấy trong Bảng 2.

Bảng 2:

FDA phê chuẩn	**Tên thương mại**	**Tên tổng quát**	**Nhà sản xuất**
Chất ức chế Nucleosit Transcriptaza đảo ngược (NRTI)			
1987	Retrovir	zidovudin, azidothymidin, AZT, ZDV	GlaxoSmithKline
1991	Videx	didanosin, dideoxyinosine, ddI	Bristol-Myers Squibb
1992	Hivid	zalcitabin, dideoxyxytidin, ddC	Roche Pharmaceuticals

1994	Zerit	stavudin, d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	Epivir	lamivudin, 3TC	GlaxoSmithKline
1997	Combivir	lamivudin + zidovudin	GlaxoSmithKline
1998	Ziagen	abacavir sulfat, ABC	GlaxoSmithKline
2000	Trizivir	abacavir+ lamivudin+ zidovudin	GlaxoSmithKline
2000	Videx EC	didanosin được bao trong ruột, ddI EC	Bristol-Myers Squibb
2001	Viread	tenofovir disoproxil fumarat, TDF	Gilead Sciences
2003	Emtriva	emtricitabin, FTC	Gilead Sciences
2004	Epzicom	abacavir+ lamivudin	GlaxoSmithKline
2004	Truvada	emtricitabin + tenofovir disoproxil fumarat	Gilead Sciences
Chất ức chế không nucleosit Transcriptaza đảo ngược (NNRTI)			
1996	Viramune	nevirapin, NVP	Boehringer Ingelheim
CHa1997	Rescriptor	delavirdin, DLV	Pfizer

1998	Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol-Myers Squibb
2008	Intelence	etravirin	Tibotec Therapeutics
Chất ức chế proteaza (PIs)			
1995	Invirase	saquinavir mesylat, SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
1996	Crixivan	indinavir, IDV	Merck
1997	Viracept	nelfinavir mesylat, NFV	Pfizer
1997	Fortovase	saquinavir (không còn trên thị trường)	Roche Pharmaceuticals
1999	Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra	lopinavir+ ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
2003	Reyataz	Atazanavir sulfat, ATV	Bristol-Myers Squibb
2003	Lexiva	fosamprenavir canxi, FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	Aptivus	tripranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
2006	Prezista	Darunavir	Tibotec Therapeutics
Chất ức chế dung hợp			

2003	Fuzeon	enfuvirtit, T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
Chất ức chế đi vào			
2007	Selzentry	Maraviroc	Pfizer
Chất ức chế integraza			
2007	Isentress	Raltegravir	Merck
2013	Tivicay	Dolutegravir	ViiV Healthcare
---	---	Cabotegravir	

Sáng chế có thể được sử dụng dạng kết hợp với các chất khác cảm ứng sự biểu hiện HIV, như chất đảo ngược tính tiềm ẩn. Một vài chất đảo ngược tính tiềm ẩn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: chất ức chế histon deaxetylaza (ví dụ, vorinostat, panobinostat, romidepin), chất ức chế histon crotonyl transferaza (natri corotonat), chất chủ vận protein kinaza C (ví dụ, bryostatin, ingenol B), disulfiram, chất chủ vận TLR7 (ví dụ, GS-9620), chất ức chế miền bromo (ví dụ, JQ1, iBET151). Nhiều chất này được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Sáng chế có thể được sử dụng dạng kết hợp với các chất khác mà cảm ứng sự biểu hiện HIV, như chất để trị liệu quét sạch. Một vài ví dụ về chất để trị liệu quét sạch, hoặc dạng kết hợp miễn dịch để quét sạch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: kháng thể trung hòa và kháng thể trung hòa rộng (bNAb), eCD4-Ig, CD4-Ig, và protein tái hướng đích ái lực kép (DART).

Phạm vi của dạng kết hợp của hợp chất theo sáng chế với các chất HIV không bị giới hạn bởi các hợp chất được đề cập ở trên, nhưng nói chung bao gồm dạng kết hợp bất kỳ với dược phẩm bất kỳ hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa HIV. Như được lưu ý, ở dạng kết hợp như vậy, hợp chất theo sáng chế và các chất HIV khác có thể được dùng riêng rẽ hoặc liên hợp. Ngoài ra, một chất có thể được dùng trước, đồng thời, hoặc sau khi dùng các chất khác.

Sáng chế có thể được sử dụng dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất hữu ích làm chất tăng cường dược lý cũng như cùng với hoặc không cùng với hợp chất bổ sung để ngăn ngừa hoặc điều trị HIV. Ví dụ về chất tăng cường dược lý như vậy (hoặc chất làm tăng dược động học) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ritonavir, GS-9350 (cobicistat), và SPI-452.

Ritonavir là axit 10-hydroxy-2-metyl-5-(1-metyetyl)-1-1[2-(1-metyletyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmetyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic, 5-thiazolylmetyl este, [5S-(5S*,8R*,10R*,11R*)] và có sẵn từ Abbott Laboratories of Abbott park, Illinois, như Norvir. Ritonavir là chất ức chế HIV proteaza được chỉ định với các chất kháng retrovirut khác để điều trị nhiễm HIV. Ritonavir cũng ức chế sự chuyển hóa thuốc qua trung gian P450 cũng như hệ vận chuyển tế bào P-gycoprotein (Pgp), từ đó làm tăng nồng độ của hợp chất hoạt tính trong cơ quan.

GS-9350 (cobicistat) là hợp chất được phát triển bởi Gilead Sciences of Foster City California làm chất tăng cường dược lý.

SPI-452 là hợp chất được phát triển bởi Sequoia Pharmaceuticals of Gaithersburg, Maryland, làm chất tăng cường dược lý.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được sử dụng dạng kết hợp với ritonavir. Theo một phương án, dạng kết hợp là dạng kết hợp liều cố định dùng theo đường uống. Theo phương án khác, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và ritonavir được bào chế làm chế phẩm dùng theo đường uống. Theo một phương án, kit chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và ritonavir được bào chế làm chế phẩm dùng theo đường uống. Theo phương án khác, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và ritonavir được bào chế làm chế phẩm tiêm. Theo một phương án, kit chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và ritonavir được bào chế làm chế phẩm tiêm.

Theo phương án khác theo sáng chế, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được sử dụng dạng kết hợp với GS-9350. Theo một phương án, dạng kết hợp là dạng

kết hợp liều cố định dùng theo đường uống. Theo phương án khác, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và GS-9350 được bào chế làm chế phẩm dùng theo đường uống. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và GS-9350 được bào chế làm chế phẩm dùng theo đường uống. Theo phương án khác, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và GS-9350 được bào chế làm chế phẩm tiêm. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và GS-9350 được bào chế làm chế phẩm tiêm.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được sử dụng dạng kết hợp với SPI-452. Theo một phương án, dạng kết hợp là dạng kết hợp liều cố định dùng theo đường uống. Theo phương án khác, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và SPI-452 được bào chế làm chế phẩm dùng theo đường uống. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và SPI-452 được bào chế làm chế phẩm dùng theo đường uống. Theo phương án khác, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và SPI-452 được bào chế làm chế phẩm tiêm. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được bào chế làm dạng tiêm ngoài ruột tác dụng kéo dài và SPI-452 được bào chế làm chế phẩm tiêm.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được sử dụng dạng kết hợp với hợp chất mà nhận thấy đã được nộp trước đây trong PCT/CN2011/0013021, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các chất điều trị khác nêu trên, khi được dùng ở dạng kết hợp với các dạng hóa học được mô tả ở đây, có thể được sử dụng, ví dụ, với các lượng được chỉ ra trong Tài liệu tham khảo của bác sĩ (the Physicians' Desk Reference - PDR) hoặc theo cách khác được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Theo phương án khác sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm virut ở động vật có vú qua trung gian ít nhất một phần bởi virut trong họ *retrovirus* trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú, mà đã được chẩn đoán nhiễm virut này hoặc có nguy cơ phát triển thành nhiễm virut, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III.

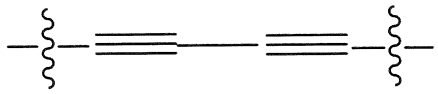
Theo phương án khác sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm virut ở động vật có vú qua trung gian ít nhất một phần bởi virut trong họ *retrovirus* trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú, mà đã được chẩn đoán nhiễm virut này hoặc có nguy cơ phát triển thành nhiễm virut này, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, trong đó virut này là virut HIV. Theo một số phương án, virut HIV là virut HIV-1.

Theo phương án khác sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm virut ở động vật có vú qua trung gian ít nhất một phần bởi virut trong họ retrovirus trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú, mà đã được chẩn đoán nhiễm virut này hoặc có nguy cơ phát triển thành nhiễm virut, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, còn bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều chất có hoạt tính chống lại virut HIV.

Theo phương án khác sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm virut ở động vật có vú qua trung gian ít nhất một phần bởi virut trong họ retrovirus trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú, mà đã được chẩn đoán nhiễm virut này hoặc có nguy cơ phát triển thành nhiễm virut, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, còn bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều chất có hoạt tính chống lại virut HIV, trong đó chất này có hoạt tính chống lại virut HIV được chọn từ chất ức chế nucleotit transcriptaza đảo ngược; chất ức chế không nucleotit transcriptaza đảo ngược; chất ức chế proteaza; chất ức chế đi vào, gắn và dung hợp; chất ức chế integraza; chất ức chế sự trưởng thành; chất ức chế CXCR4; và chất ức chế CCR5.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm suy yếu các tế bào nhiễm HIV tiềm ẩn bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, mỗi Alk, Alk_2 và Alk_3 được thể hiện bởi Công thức:

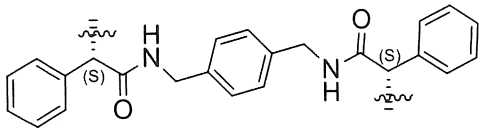


Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, mỗi Ar_1, Ar_2, Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, Ar_{24} , Ar_{25} và Ar_{26} là C_6 aryl.

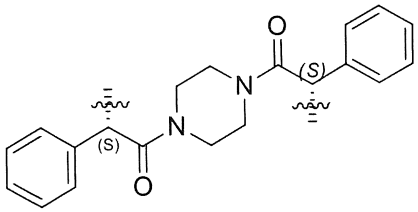
Theo các phương án khác nhau của sáng chế, mỗi Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} và Ar_{15}, Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18}, và Ar_{19} là C_9 aryl.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, mỗi Ar_{16}, Ar_{17}, Ar_{18} và Ar_{19} là C_{10} aryl.

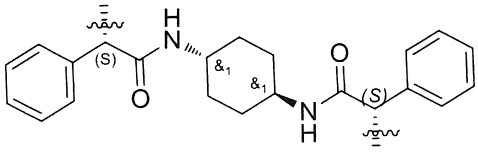
Theo các phương án khác nhau của sáng chế, phần tử liên kết (L) được chọn từ nhóm bao gồm:



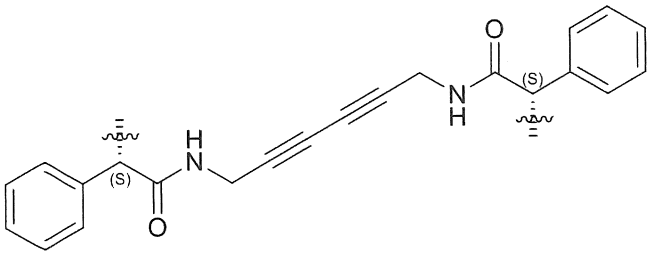
;



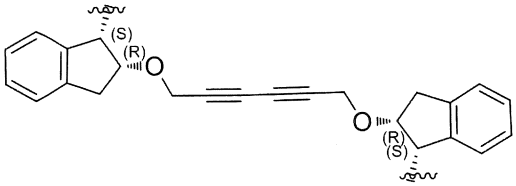
;



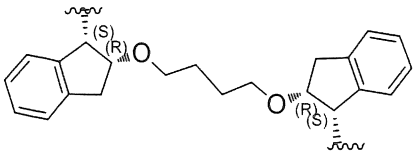
;



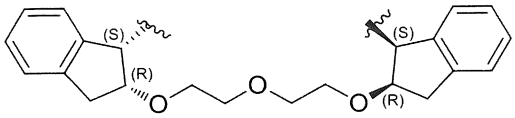
;



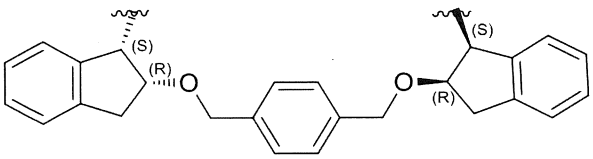
;



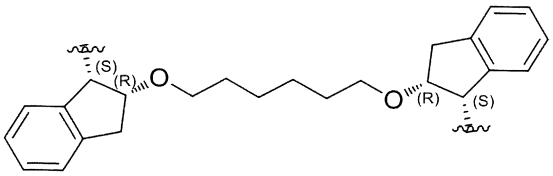
;



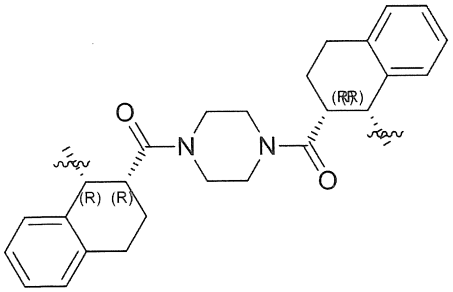
;



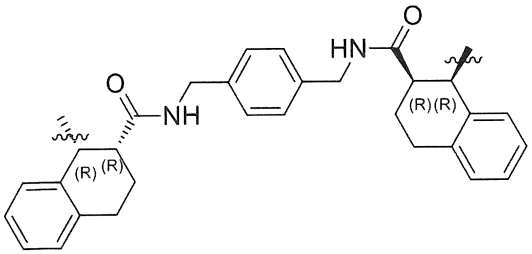
;



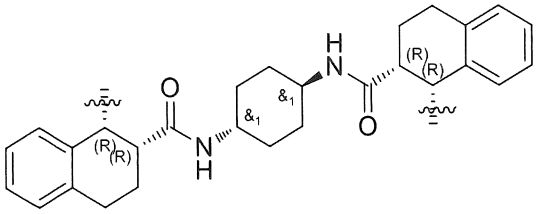
;



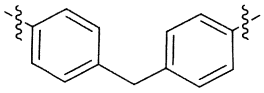
;



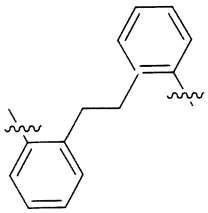
;



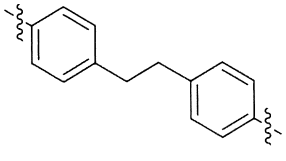
;



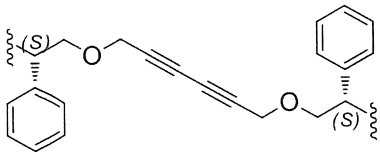
;

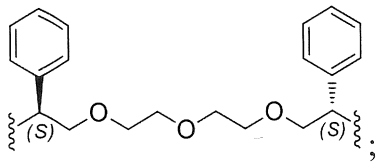


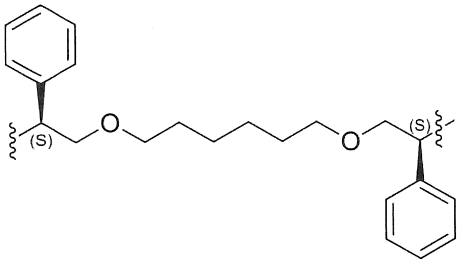
;

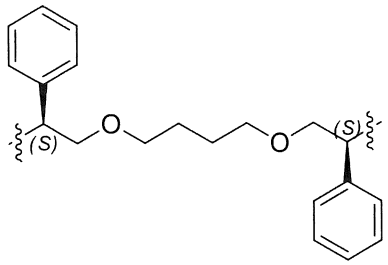


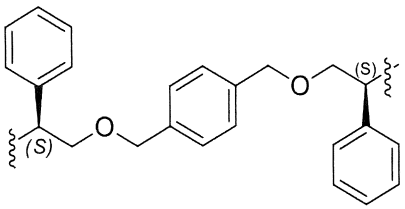
;


;

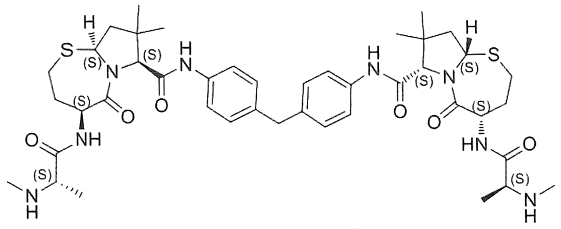

;


;

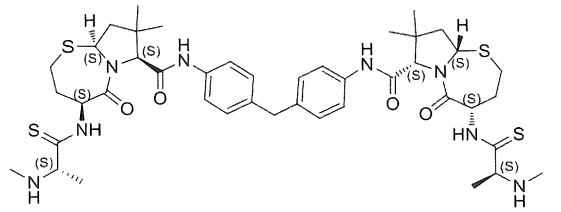

; và


.

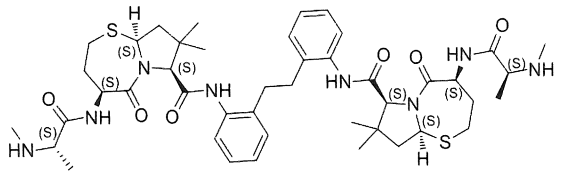
Theo các phương án khác nhau của sáng chế, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



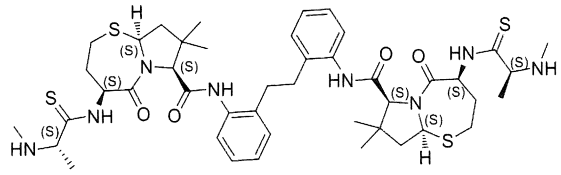
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino) propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



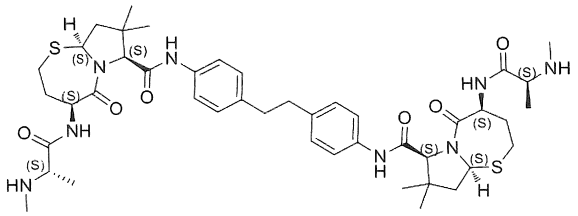
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino) propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



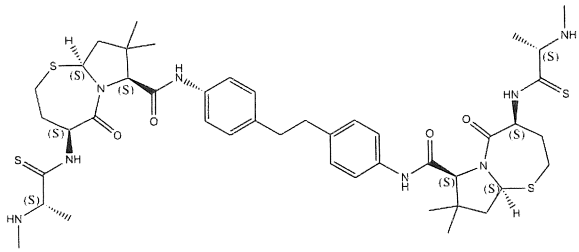
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino) propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



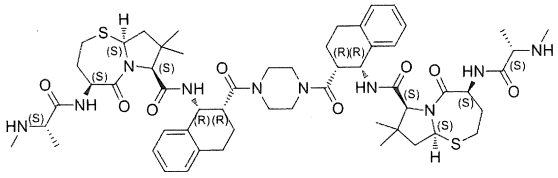
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino) propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



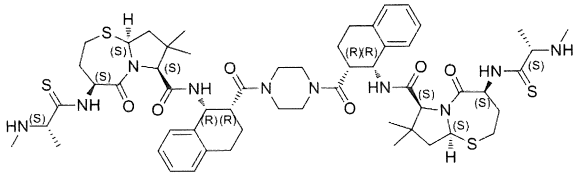
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino) propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



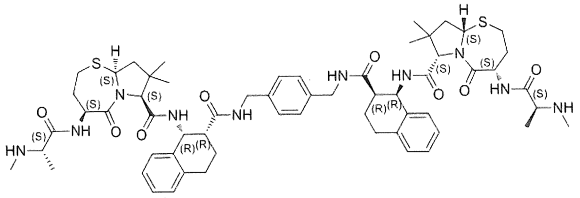
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



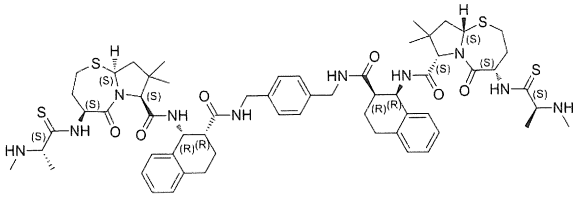
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



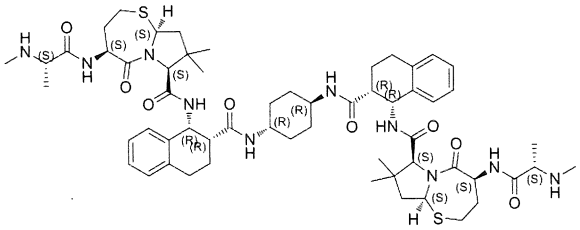
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



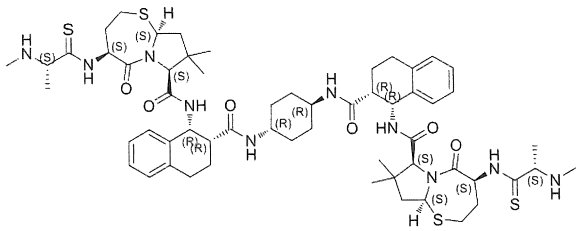
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



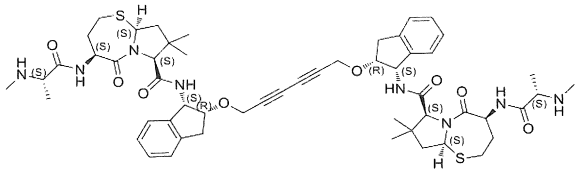
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



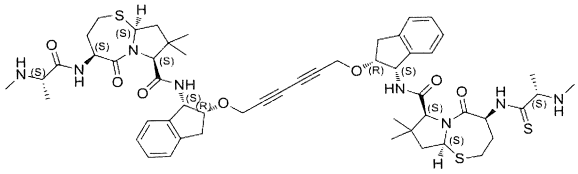
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diylbis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



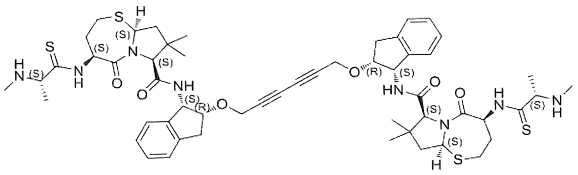
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diylbis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

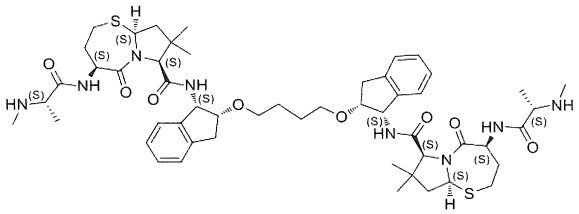


(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-

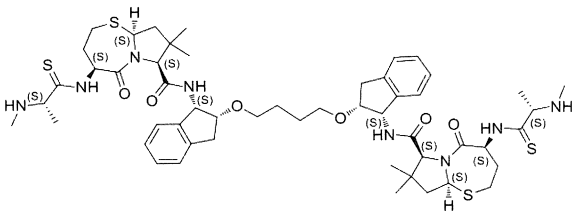


5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

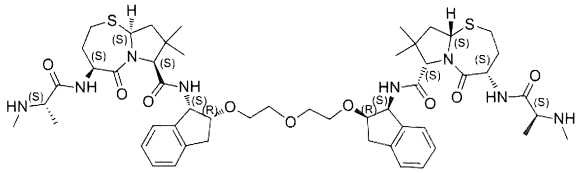
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

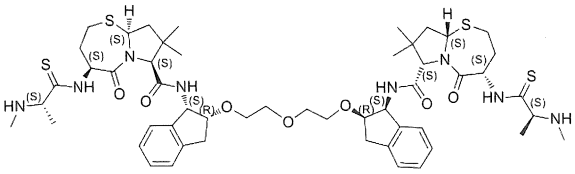


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

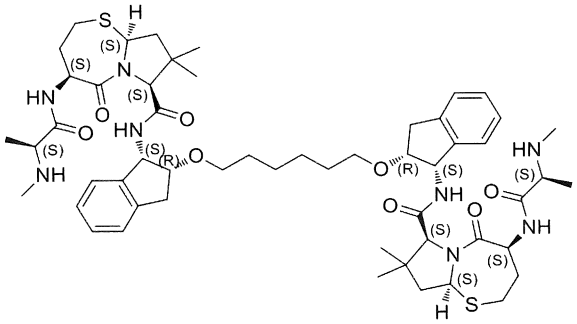


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-

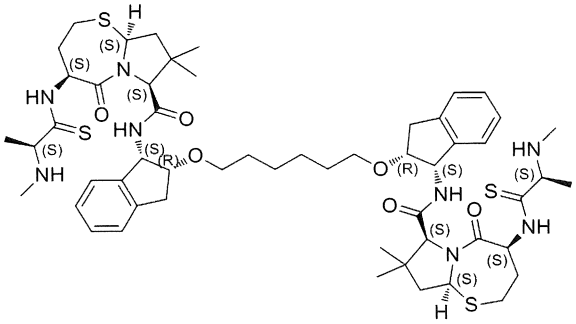
diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



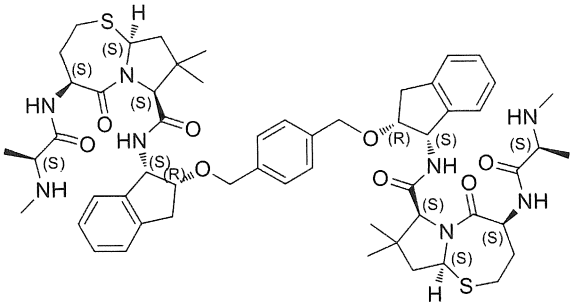
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

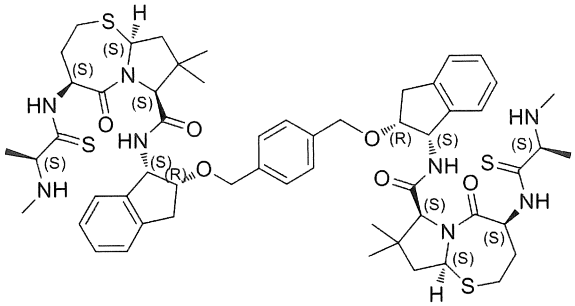


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)

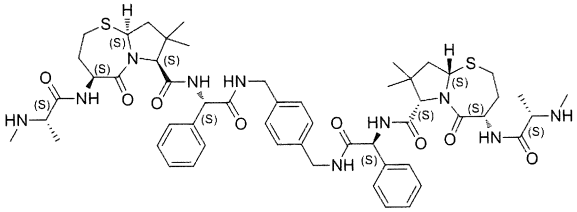


propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

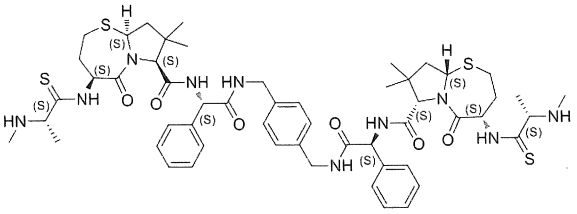
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



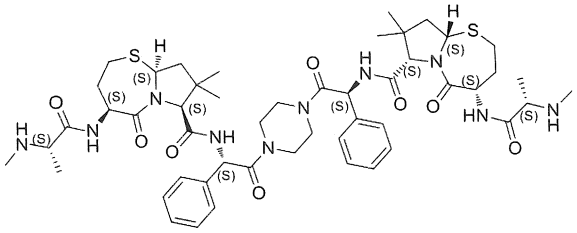
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



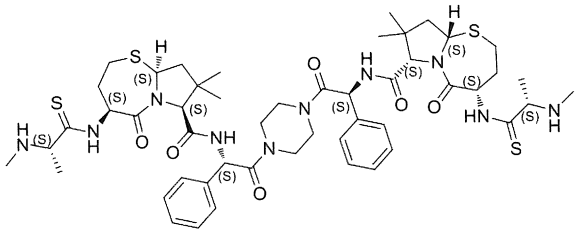
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



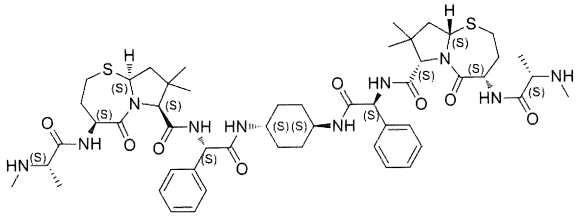
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



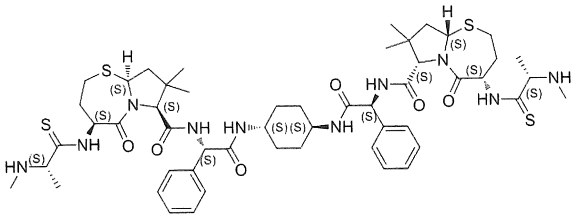
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

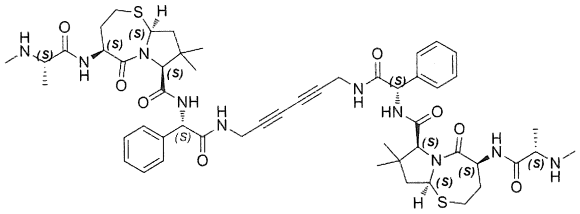


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-

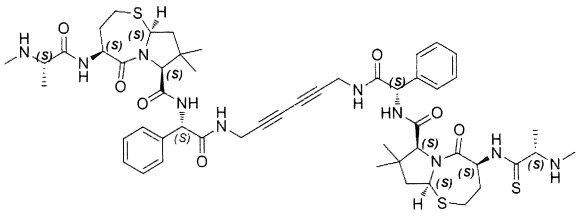


oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

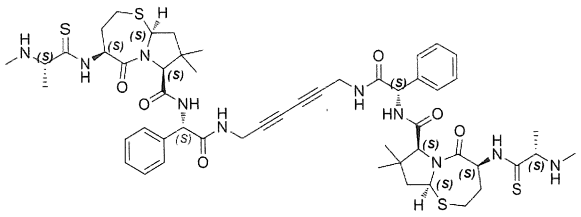
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

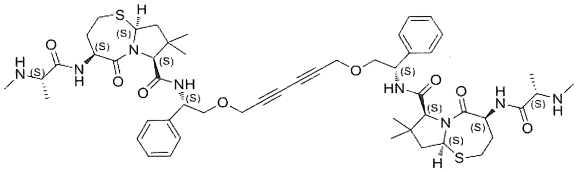


(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-

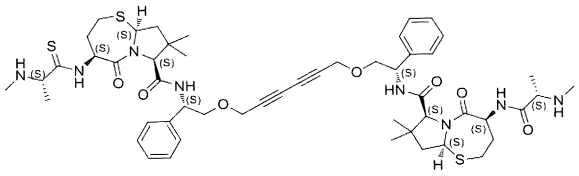


5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

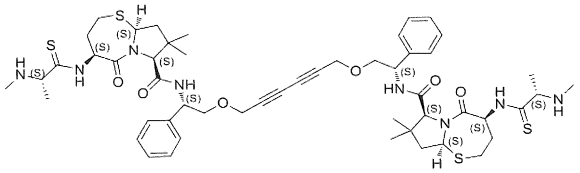
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



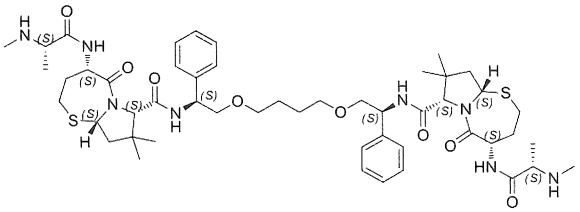
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



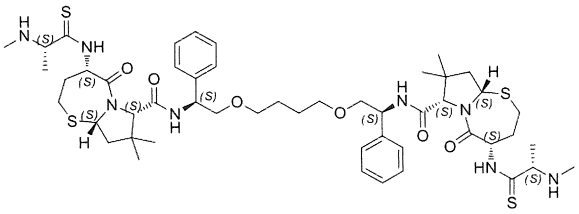
(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



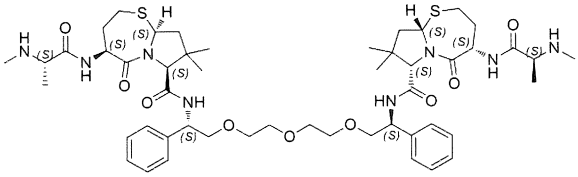
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



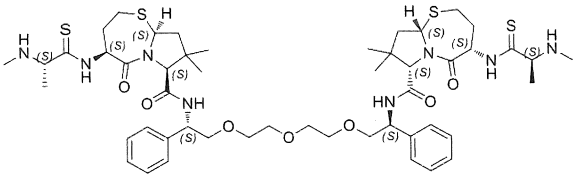
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



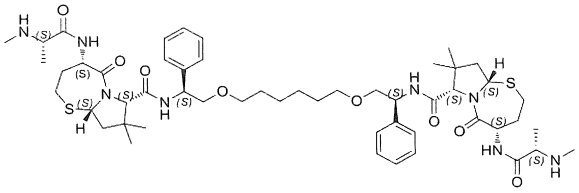
(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-



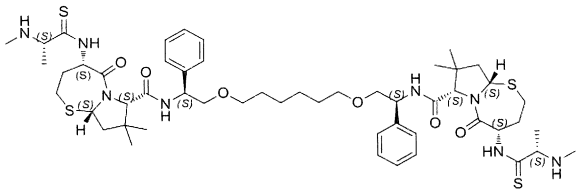
oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)

propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

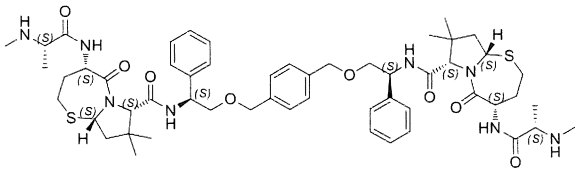


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

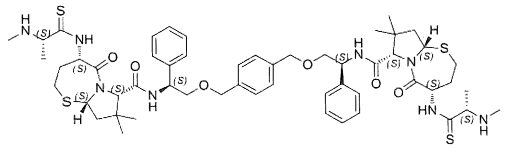


(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)

propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-



dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

(S,4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanethioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

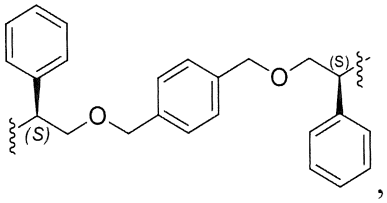
Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, mỗi X_1 và X_2 là O, tốt hơn là đối với Công thức (Ia) và (Ib).

Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, trong phần tử liên kết (L), mỗi Ar_1, Ar_2Ar_3, Ar_4, Ar_5, Ar_6, Ar_7, Ar_8, Ar_9, Ar_{10}, Ar_{11}, Ar_{20}, Ar_{21}, Ar_{22}, Ar_{23}, và Ar_{24} là C_6 aryl.

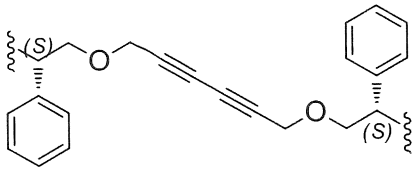
Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, phần tử liên kết (L) được chọn từ nhóm bao gồm (i) và (v).

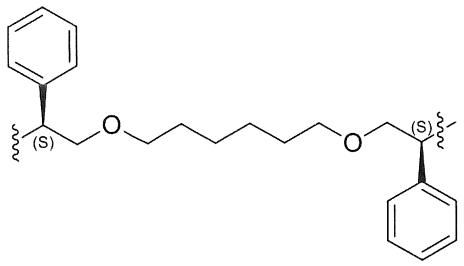
Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, mỗi m, n, p, và q bằng 1 và mỗi nhóm $(CH_2)_{0-3}$ trong Công thức (v) được thể hiện bởi (CH_2).

Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, cũng như hợp chất, phần tử liên kết (L) được chọn từ nhóm bao gồm:



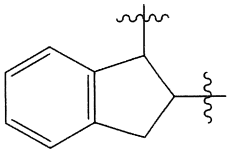
,

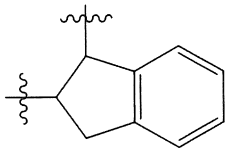

, và


.

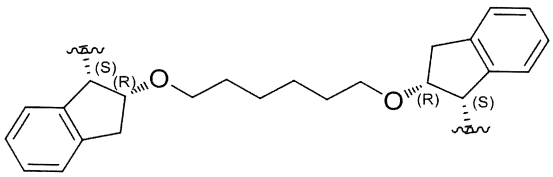
Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, phần tử liên kết (L) được chọn từ nhóm bao gồm (vi) và (vii), và mỗi Ar_{12}, Ar_{13}, Ar_{14} và Ar_{15} là C_9 aryl.

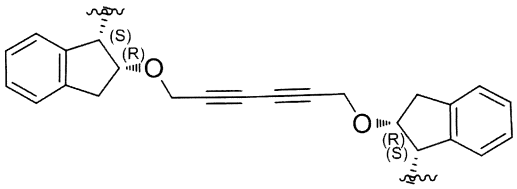
Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, mỗi Ar_{12} và Ar_{14} là


,

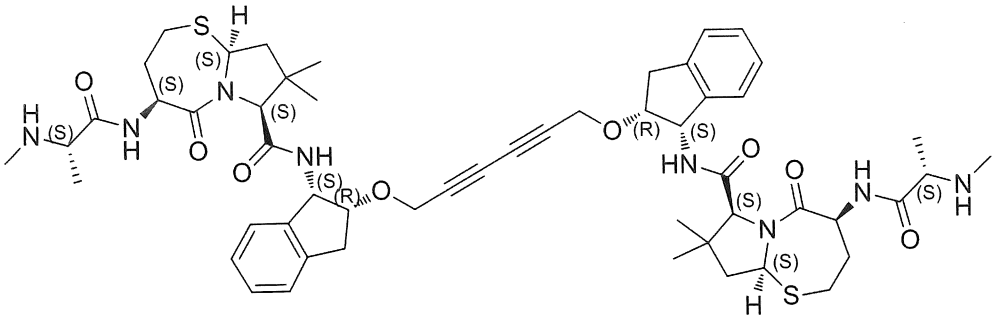
và mỗi Ar_{13} và Ar_{15} là  , trong đó các đường lượn sóng thể hiện các điểm gắn.

Theo các phương án khác nhau về phương pháp nêu trên, phần tử liên kết (L) được chọn từ nhóm bao gồm:


và


.

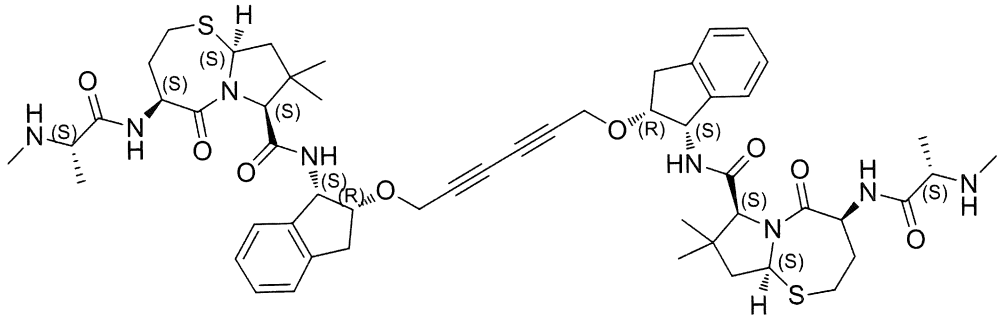
Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất (hợp chất 13) có Công thức:



;

hoặc muối dược dụng của chúng. Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa hợp chất này, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng gồm, ví dụ, các tá dược nêu ở đây. Sáng chế cũng bao gồm phương pháp điều trị việc nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất này hoặc muối dược dụng của chúng, cũng như dạng kết hợp. Sáng chế cũng bao gồm hợp chất này, hoặc muối dược dụng của chúng, để dùng trong điều trị nhiễm HIV. Sáng chế cũng bao gồm việc sử dụng hợp chất này, trong sản xuất thuốc điều trị nhiễm HIV. Sáng chế cũng bao gồm phương pháp làm suy yếu các tế bào nhiễm HIV tiềm ẩn bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất này hoặc muối dược dụng của chúng, cũng như dạng kết hợp của chúng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất (hợp chất 20) có Công thức:



;

hoặc muối dược dụng của chúng. Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa hợp chất này, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng bao gồm ví dụ, các tá dược nêu ở đây. Sáng chế cũng bao gồm phương pháp điều trị nhiễm HIV ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất này hoặc muối dược dụng của chúng, cũng như

dạng kết hợp. Sáng chế cũng bao gồm hợp chất này, hoặc muối dược dụng của chúng, để dùng trong điều trị nhiễm HIV. Sáng chế cũng bao gồm việc sử dụng hợp chất này, trong sản xuất thuốc điều trị nhiễm HIV. Sáng chế cũng bao gồm phương pháp làm suy yếu các tế bào nhiễm HIV tiềm ẩn bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất này hoặc muối dược dụng của chúng, cũng như dạng kết hợp của chúng.

Theo các phương án khác nhau, phương pháp làm suy yếu nhiễm HIV tiềm ẩn còn bao gồm bước dùng cho đối tượng một hoặc nhiều chất bổ sung có hoạt tính chống lại HIV như được bộc lộ ở trên. Ví dụ, theo các phương án khác nhau, một hoặc nhiều chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nucleotit transcriptaza đảo ngược, chất ức chế không nucleotit transcriptaza đảo ngược, chất ức chế proteaza, chất ức chế đi vào, chất ức chế gắn và dung hợp, chất ức chế integraza, chất ức chế sự trưởng thành, CXCR4 và/hoặc chất ức chế CCR5, chất ức chế histon deaxetylaza, chất ức chế histon crotonyl transferaza, chất chủ vận protein kinaza C, chất ức chế proteasom, chất chủ vận TLR7, chất ức chế miền bromo, và kháng thể để trị liệu quét sạch, và dạng kết hợp của chúng. Theo các phương án khác nhau, một hoặc nhiều chất bổ sung có hoạt tính chống lại HIV được chọn từ nhóm bao gồm zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudin, todoxil, emtricitabin, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, nevirapin, delavirdin, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirin, lersivirine, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirin, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtit, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 và BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir,cabotegravir, bictegravir, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosin, tenofovir, lopinavir, darunavir, vorinostat, panobinostat, romidepin, axit valpronic, mocetinostat, natri corotonat, bryostatin, ingenol B, disulforam, GS-9620, JQ1, iBET151, bortezomib, epigallocatechin galat, salinosporamit A, carfilzomib, và kháng thể trung hòa, eCD4-Ig, CD4-Ig, bNAb, DARTS và IgA.

Hợp chất theo Công thức I, Ia, Ib, II và III và các muối dược dụng của chúng có thể là hữu ích trong điều trị bệnh ung thư, hội chứng tiền ung thư. Theo cách thích hợp, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư não (u thần kinh đệm), u nguyên bào thần kinh đệm, u não tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, hội chứng Bannayan-Zonana, bệnh Cowden, bệnh Lhermitte-Duclos, khối u Wilm, xacôm Ewing, xacôm cơ vân, u màng não thất, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, u ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tuyến, ductal bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư biểu mô tuyến vảy, bệnh ung thư biểu mô dạng túi tuyến, u tiết glucagon, u tụy nội tiết, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, xacôm, u xương ác tính, u xương tế bào khổng lồ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu dòng tế bào lympho T, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu thể lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu cấp tính dạng tủy, bệnh bạch huyết mạn tính, bệnh bạch cầu dòng tế bào lympho T cấp tính, u tương bào, bệnh bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu tế bào vỏ, đa u tủy, bệnh bạch cầu dòng mẫu tiểu cầu, đa u tủy, bệnh tiểu cầu dòng mẫu tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào, bệnh tăng hồng cầu bạch cầu, u lympho ác tính, u lympho hodgkins, u lympho không hodgkins, u lympho nguyên bào tế bào T, u lympho Burkitt, u lympho nang, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thận, u trung biểu mô, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vòm mũi họng, bệnh ung thư má, bệnh ung thư khoang miệng, GIST (gastrointestinal stromal tumor - khối u mô đệm đường tiêu hóa) và bệnh ung thư tinh hoàn.

Theo cách thích hợp, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hội chứng tiền ung thư ở động vật có vú, gồm người, trong đó hội chứng tiền ung thư được chọn từ: loạn sản cổ tử cung, bệnh gammaphathy thể đơn dòng không xác định (monoclonal gammapathy of unknown significance - MGUS), hội chứng loạn sinh tủy, bệnh thiếu máu bất sản, tổn thương cổ tử cung, bớt trên da (tiền u ác tính), khối u trong biểu mô

(trong ống) tuyến tiền liệt (PIN), ung thư biểu mô ống tuyến vú tại chỗ (Ductal Carcinoma in situ - DCIS), polyp trực tràng và bệnh viêm gan hoặc bệnh xơ gan trầm trọng.

Hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II), (III) và các muối dược dụng của chúng có thể được dùng đồng thời với ít nhất một hoạt chất khác đã biết là hữu ích trong điều trị bệnh ung thư hoặc hội chứng tiền ung thư.

Thuật ngữ "dùng đồng thời" như được sử dụng ở đây có nghĩa là việc dùng cùng một lúc hoặc theo cách bất kỳ là dùng lần lượt riêng rẽ hợp chất ức chế c-MYC, như được mô tả ở đây, và hoạt chất hoặc các hoạt chất khác, đã biết là hữu ích trong điều trị bệnh ung thư, gồm điều trị hóa trị liệu và xạ trị. Thuật ngữ hoạt chất hoặc các hoạt chất khác, như được sử dụng ở đây, bao gồm hợp chất hoặc chất điều trị bất kỳ đã biết hoặc chứng minh được các đặc tính có lợi khi được dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh ung thư. Tốt hơn, nếu việc dùng là không cùng một lúc, thì các hợp chất được dùng ở thời điểm cần với nhau. Hơn thế nữa, sẽ không phải vấn đề nếu hợp chất được dùng trong cùng một dạng liều, ví dụ một hợp chất có thể được dùng bằng cách tiêm và hợp chất khác có thể được dùng theo đường uống.

Ví dụ về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống khối u) để dùng dạng kết hợp hoặc dùng đồng thời với dạng kết hợp theo sáng chế được chỉ ra dưới đây. Danh sách này không nhằm mục đích giới hạn. Chất chống khối u bổ sung được bao hàm để sử dụng với hợp chất theo sáng chế.

Thông thường, chất chống khối u bất kỳ có hoạt tính chống lại khối u nhạy cảm cần được điều trị có thể được dùng đồng thời trong điều trị bệnh ung thư theo sáng chế. Ví dụ về các chất như vậy có thể được tìm thấy trong Cancer Principles and Practice of Oncology bởi V.T. Devita và S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể nhận thấy rõ ràng rằng dạng kết hợp của các chất có thể là hữu ích dựa vào các đặc điểm cụ thể của thuốc và bệnh ung thư có liên quan. Chất chống khối u thông thường hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống tạo vi ống như diterpenoid và vinca alkaloid; phức hợp phối trí platin; chất alkyl hóa

như nitơ mù tạc, oxazaphosphorin, alkylsulfonat, nitrosoure, và triazen; chất kháng sinh như anthracyclin, actinomycin và bleomycin; chất ức chế topoisomeraza II như epipodophyllotoxin; chất chống chuyển hóa như purin và chất tương tự pyrimidin và hợp chất chống folat; chất ức chế topoisomeraza I như camptothecin; hormon và chất tương tự hormon; chất ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu; chất ức chế tạo mạch tyrosin kinaza không phải thụ thể tạo mạch; chất điều trị miễn dịch; chất thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình; chất ức chế dẫn truyền chu trình tế bào; chất ức chế proteasom; và chất ức chế chuyển hóa ung thư.

Ví dụ về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống khối u) để dùng dạng kết hợp hoặc dùng đồng thời với hợp chất theo sáng chế là chất hóa trị liệu.

Chất chống tạo vi ống hoặc chống gián phân là các chất đặc hiệu pha có hoạt tính chống lại vi ống của tế bào khối u trong pha M hoặc pha gián phân của chu trình tế bào. Ví dụ về chất chống tạo vi ống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diterpenoid và vinca alkaloid.

Diterpenoid, được dẫn xuất từ các nguồn tự nhiên, là chất chống ung thư đặc hiệu pha hoạt động ở các pha G_2/M của chu trình tế bào. Tin rằng diterpenoid làm ổn định tiểu đơn vị β-tubulin của vi ống, bằng cách gắn kết với protein này. Sau đó, sự tháo lắp ráp của protein xuất hiện cần ức chế với sự gián phân bị dừng lại và sau đó làm chết tế bào. Ví dụ về diterpenoid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel và docetaxel tương đồng của nó.

Paclitaxel, 5β,20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hydroxytax-11-en-9-on 4,10-diaxetat 2-benzoat 13-este với (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserin; là sản phẩm diterpen tự nhiên được phân lập từ cây thông Pacific yew *Taxus brevifolia* và có sẵn thương mại ở dạng dung dịch tiêm TAXOL®. Nó là thành viên của họ taxan gồm các terpen. Nó được phân lập lần đầu tiên vào năm 1971 bởi Wani et al. J. Am. Chem, Soc., 93:2325. 1971), là người đã mô tả cấu trúc của nó bằng phương pháp hóa học và tinh thể học tia X. Một cơ chế về hoạt tính của nó liên quan đến khả năng gắn kết tubulin của paclitaxel, từ đó ức chế sự phát triển tế bào ung thư. Schiff et al., Proc. Natl, Acad, Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J.

Biol, Chem, 256: 10435-10441 (1981). Về mặt tổng quan của sự tổng hợp và hoạt tính chống ung thư của một số dẫn xuất paclitaxel xem: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel được phê chuẩn để sử dụng trên lâm sàng trong điều trị buồng trứng kháng ở Mỹ (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. lntem, Med., 111:273,1989) và để điều trị bệnh ung thư vú (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.) Nó là chất dự tuyển tiềm năng để điều trị khối u trên da (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) và ung thư đầu và cổ (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Hợp chất này cũng là tiềm năng để điều trị bệnh thận đa nang (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), bệnh ung thư phổi và bệnh sốt rét. Việc điều trị cho bệnh nhân bằng paclitaxel dẫn đến sự kìm hãm tủy xương (nhiều dòng tế bào, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) liên quan tới quá trình dùng liều quá nồng độ ngưỡng (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)- N-carboxy-3-phenylisoserin,N-*tert*-butyl este, 13-este với 5β-20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahydroxytax-11-en-9-on 4-axetat 2-benzoat, trihydrat; có sẵn thương mại là dung dịch tiêm TAXOTERE®. Docetaxel được chỉ định để điều trị bệnh ung thư vú. Docetaxel là dẫn xuất bán tổng hợp của paclitaxel *q.v.*, được bào chế sử dụng tiền chất tự nhiên, 10-deaxetyl-baccatin III, được chiết từ lá kim của cây thông châu Âu (European Yew tree). Tính độc giới hạn liều của docetaxel là giảm bạch cầu trung tính.

Vinca alkaloid là chất chống khối u đặc hiệu pha được dẫn xuất từ cây dừa cạn. Vinca alkaloid hoạt động ở pha M (gián phân) của chu trình tế bào bằng cách gắn kết đặc hiệu với tubulin. Kết quả là, phân tử tubulin đã gắn kết không thể polyme hóa thành vi ống. Tin rằng quá trình gián phân dừng lại trong pha M cùng với sự chết tế bào sau đó. Ví dụ về các vinca alkaloid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinblastine, vincristine, và vinorelbine.

Vinblastine, vincaleukoblastine sulfat, có sẵn thương mại là VELBAN® ở dạng dung dịch tiêm. Mặc dù nó có thể được chỉ định làm thuốc điều trị đứng thứ hai đối với các khối u rắn khác nhau, nhưng nó được chỉ định chủ yếu trong điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và các bệnh bạch cầu khác nhau gồm bệnh Hodgkin; và bệnh bạch cầu dòng lympho và mô bào. Triệt tủy là tác dụng phụ giới hạn liều của vinblastine.

Vincristine, vincaleukoblastine, 22-oxo-, sulfat, có sẵn thương mại là ONCOVIN® ở dạng dung dịch tiêm. Vincristine được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính và cũng nhận thấy được sử dụng trong các phác đồ điều trị đối với bệnh bạch cầu ác tính Hodgkin và không Hodgkin. Tác dụng rụng tóc và thần kinh là tác dụng phụ phổ biến nhất của vincristine và tới mức độ ít hơn là triệt tủy và viêm niêm mạc dạ dày ruột xuất hiện.

Vinorelbine, 3',4'-didehydro -4'-deoxy-C'-norvincaleukoblastin [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutanedioat (1:2)(muối)], có sẵn thương mại ở dạng dung dịch tiêm vinorelbin tartrat (NAVELBINE®), là vinca alkaloid bán tổng hợp. Vinorelbine được chỉ định là chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với other chất hóa trị liệu, như cisplatin, trong điều trị các khối u rắn khác nhau, cụ thể là bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư vú tiến triển, và bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon. Triệt tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của vinorelbine.

Phức hợp phối trí platin là chất chống ung thư không đặc hiệu pha, mà tương tác với ADN. Phức hợp platin đi vào tế bào khối u, trải qua, hydrat hóa và tạo ra liên kết ngang ngoài sợi và bên trong sợi với ADN gây ra tác dụng sinh học bất lợi với khối u. Ví dụ về phức hợp phối trí platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cisplatin và carboplatin.

Cisplatin, cis-diammindichloroplatin, có sẵn thương mại là PLATINOL® ở dạng dung dịch tiêm. Cisplatin được chỉ định chủ yếu trong điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và buồng trứng di căn và bệnh ung thư bàng quang tiến triển. Các tác dụng phụ giới hạn liều chủ yếu của cisplatin là gây độc hại thận, mà có thể được kiểm soát bằng cách hydrat hóa và đi tiểu, và gây hại thính giác.

Carboplatin, platin, diammin [1,1-xyclobutan-dicarboxylate\(2-)-O,O'], có sẵn thương mại là PARAPLATIN® dưới dạng dung dịch tiêm. Carboplatin được chỉ định chủ yếu trong điều trị bước một và bước hai của caxinom buồng trứng tiến triển. Kìm hãm tủy xương là tính độc giới hạn liều của carboplatin.

Chất alkyl hóa là chất đặc hiệu chống ung thư không pha và chất ái điện tử mạnh. Thông thường, chất alkyl hóa tạo ra các liên kết đồng hóa trị, bằng cách alkyl hóa, với ADN thông qua các gốc ái nhân của phân tử ADN như các nhóm phosphat, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl, và imidazol. Sự alkyl hóa này phá vỡ nhóm chức axit nucleic dẫn tới chết tế bào. Ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ mù tạc như xyclophosphamit, melphalan, và chlorambucil; alkyl sulfonat như busulfan; nitrosoure như carmustine; và triazen như dacarbazin.

Xyclophosphamit, 2-[bis(2-cloetyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxit monohydrat, có sẵn thương mại dưới dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén là CYTOXAN®. Xyclophosphamit được chỉ định là chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với các chất hóa trị liệu khác, trong điều trị u lympho ác tính, đa u tủy, và bệnh bạch cầu. Rụng tóc, buồn nôn, nôn mửa và chứng giảm bạch cầu là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của xyclophosphamit.

Melphalan, 4-[bis(2-cloetyl)amino]-L-phenylalanine, có sẵn thương mại ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén là ALKERAN®. Melphalan được chỉ định để điều trị giảm nhẹ đa u tủy và carxinom biểu mô không thể cắt bỏ buồng trứng. Kìm hãm tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của melphalan.

Chlorambucil, axit 4-[bis(2-cloetyl)amino]benzenbutanoic, có sẵn thương mại là viên nén LEUKERAN®. Chlorambucil được chỉ định để điều trị giảm nhẹ bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính, và các u lympho ác tính như lymphoxacôm, u lympho nang khổng lồ, và bệnh Hodgkin. Kìm hãm tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của chlorambucil.

Busulfan, 1,4-butanediol dimetansulfonat, có sẵn thương mại dưới dạng viên nén MYLERAN®. Busulfan được chỉ định để điều trị giảm nhẹ bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính. Kìm hãm tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của busulfan.

Carmustine, 1,3-[bis(2-cloetyl)-1-nitrosoure, có sẵn thương mại ở dạng ống đơn lẻ chứa nguyên liệu đông khô là BiCNU®. Carmustine được chỉ định để điều trị giảm nhẹ ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với các chất khác đối với các khối u não, đa u tủy, bệnh Hodgkin, và bệnh bạch cầu không Hodgkin. Triệt tủy trì hoãn là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của carmustine.

Dacarbazin, 5-(3,3-dimetyl-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamit, có sẵn thương mại ở dạng ống đơn lẻ chứa nguyên liệu là DTIC-Dome®. Dacarbazin được chỉ định để điều trị u ác tính di căn và dạng kết hợp với các chất khác để điều trị bước hai bệnh Hodgkin. Buồn nôn, nôn mửa, và chứng chán ăn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của dacarbazin.

Các chất kháng sinh chống khối u là các chất không đặc hiệu pha, mà gắn kết hoặc xen kẽ với ADN. Thông thường, tác động này dẫn tới phá vỡ các phức hợp hoặc sợi ADN ổn định, phá vỡ chức năng ban đầu của các axit nucleic, dẫn tới chết tế bào. Ví dụ về chất kháng sinh chống khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, actinomycin như dactinomycin, anthrocyclin như daunorubicin và doxorubicin; và bleomycin.

Dactinomycin, cũng được biết là Actinomycin D, có sẵn thương mại ở dạng tiêm là COSMEGEN®. Dactinomycin được chỉ định để điều trị khối u Wilm và xacôm cơ vân. Buồn nôn, nôn mửa, và chứng chán ăn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của dactinomycin.

Daunorubicin, (8S-cis-)-8-axetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxy-5,12 naphthaxenedion hydroclorua, có sẵn thương mại ở dạng tiêm liposom là DAUNOXOME® hoặc ở dạng tiêm là CERUBIDINE®. Daunorubicin được chỉ định để cảm ứng miễn giảm trong điều trị bệnh bạch cầu không lympho cấp tính và xacôm Kaposi liên quan đến HIV tiến triển. Triệt tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của daunorubicin.

Doxorubicin, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl, 7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxy-

5,12 naphthaxenedion hydroclorua, có sẵn thương mại ở dạng tiêm là RUBEX® hoặc ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicin được chỉ định chủ yếu để điều trị bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính và bệnh bạch cầu tủy cấp tính, nhưng cũng là thành phần hữu ích trong điều trị một vài khối u rắn và bệnh ung thư hạch bạch huyết. Triệt tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của doxorubicin.

Bleomycin, hỗn hợp của các kháng sinh glycopeptit gây độc tế bào được phân lập từ chủng *Streptomyces verticillus*, có sẵn thương mại là BLENOXANE®. Bleomycin được chỉ định là chất điều trị giảm nhẹ, ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với các chất khác, của carxinom tế bào vảy, bệnh ung thư hạch bạch huyết, và carxinom tinh hoàn. Các độc tính ở phổi và da là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của bleomycin.

Chất ức chế topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epipodophyllotoxin.

Epipodophyllotoxin là chất chống khối u đặc hiệu pha có nguồn gốc từ cây khoai ma (mandrake). Epipodophyllotoxin thường tác động các tế bào ở pha S và G_2 của chu trình tế bào bằng cách tạo ra phức hợp bậc ba với topoisomeraza II và ADN gây phá vỡ sợi ADN. Sợi này phá vỡ sự tích lũy và gây chết tế bào sau đó. Ví dụ về epipodophyllotoxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etoposide và teniposide.

Etoposide, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-etyliden-β-D-glucopyranosit], có sẵn thương mại ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nang là VePESID® và thường được biết là VP-16. Etoposide được chỉ định ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ. Triệt tủy là tác dụng phụ phổ biến nhất của etoposide. Tác động của chứng giảm bạch cầu có xu hướng trầm trọng hơn so với chứng giảm tiểu cầu.

Teniposide, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-thenyliden-β-D-glucopyranoside], có sẵn thương mại ở dạng dung dịch tiêm là VUMON® và thường được biết là VM-26. Teniposide được chỉ định ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị của bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em. Triệt tủy là

tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của teniposide. Teniposide có thể làm giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

Chất chống chuyển hóa khối u là chất chống khối khu đặc hiệu pha tác động ở pha S (tổng hợp ADN) của chu trình tế bào bằng cách ức chế tổng hợp ADN hoặc bằng cách ức chế tổng hợp bazơ purin hoặc pyrimidin và từ đó hạn chế tổng hợp ADN. Kết quả là, pha S không tiến hành được và chết tế bào sau đó. Ví dụ về chất chống chuyển hóa chống khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, fluorouracil, methotrexat, cytarabin, mecaptopurin, thioguanin, và gemcitabin.

5-fluorouracil, 5-flo-2,4- (1H,3H) pyrimidindion, có sẵn thương mại là fluorouracil. Dùng 5-fluorouracil dẫn tới ức chế tổng hợp thymidylat và cũng được kết hợp vào cả ARN và ADN. Kết quả thông thường là chết tế bào. 5-fluorouracil được chỉ định ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị carxinom vú, ruột kết, trực tràng, dạ dày và tuyến tụy. Triệt tủy và viêm niêm mạc miệng là tác dụng phụ giới hạn liều của 5-fluorouracil. Các chất tương tự floropyrimidin khác bao gồm 5-flo deoxyuridin (floxuridine) và 5-florodeoxyuridin monophosphat.

Cytarabine, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrimidinon, có sẵn thương mại as CYTOSAR-U® và thường được biết là Ara-C. Tin rằng cytarabine có tính đặc hiệu pha tế bào bằng cách ức chế việc kéo dài chuỗi ADN bằng cách kết hợp tận cùng cytarabin vào chuỗi ADN đang phát triển. Cytarabine được chỉ định ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Các chất tương tự xytidin khác bao gồm 5-azaxytidin và 2',2'-diflodeoxyxytidin (gemcitabine). Cytarabine gây giảm bạch cầu, chứng giảm tiểu cầu, và viêm niêm mạc miệng.

Mercaptopurin, 1,7-dihydro-6H-purin-6-thion monohydrat, có sẵn thương mại ở dạng purinTHOL®. Mercaptopurin có tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách ức chế tổng hợp ADN theo cơ chế không đặc hiệu. Mercaptopurin được chỉ định ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Triệt tủy và viêm niêm mạc dạ dày ruột được xem là tác dụng phụ của mercaptopurin ở liều cao. Chất tương tự mercaptopurin hữu ích là azathioprine.

Thioguanine, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purin-6-thion, có sẵn thương mại là TABLOID®. Thioguanine có tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách ức chế tổng hợp ADN theo cơ chế không đặc hiệu. Thioguanine được chỉ định ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Triệt tủy, gồm giảm bạch cầu, chứng giảm tiểu cầu, và bệnh thiếu máu, là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất khi dùng thioguanine. Tuy nhiên, tác dụng phụ ở đường dạ dày ruột xuất hiện và có thể giới hạn liều. Các chất tương tự purin khác bao gồm pentostatin, erythrohydroxynonyladenin, fludarabin phosphat, và cladribin.

Gemcitabine, 2'-deoxy-2', 2'-difloroxytidin monohydroclorua (chất đồng phân β), có sẵn thương mại là GEMZAR®. Gemcitabine có tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S và bằng cách phong bế sự tiến triển tế bào thông qua ranh giới G1/S. Gemcitabine được chỉ định dạng kết hợp với cisplatin trong điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ tại chỗ và đơn lẻ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tụy tiến triển tại chỗ. Triệt tủy, gồm giảm bạch cầu, chứng giảm tiểu cầu, và bệnh thiếu máu, là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất khi dùng gemcitabine.

Methotrexat, axit N-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinyl) metyl]metylamino] benzoyl]-L-glutamic, có sẵn thương mại ở dạng methotrexat natri. Methotrexat có tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách ức chế tổng hợp ADN, sửa chữa và/hoặc sao chép thông qua ức chế axit dyhydrofolic reductaza mà cần để tổng hợp purin nucleotit và thymidylat. Methotrexat được chỉ định ở dạng chất đơn lẻ hoặc dạng kết hợp với chất hóa trị liệu khác trong điều trị bệnh ung thư nguyên bào nuôi, bệnh bạch cầu màng não, u lympho không Hodgkin, và carxinom vú, đầu, cổ, buồng trứng và bàng quang. Triệt tủy (giảm bạch cầu, chứng giảm tiểu cầu, và bệnh thiếu máu) và viêm niêm mạc miệng là tác dụng phụ được dự tính khi dùng methotrexat.

Camptothecin, gồm, camptothecin và các dẫn xuất camptothecin là có sẵn hoặc được phát triển ở dạng chất ức chế topoisomeraza I. Tin rằng hoạt tính gây độc của camptothecin có liên quan đến hoạt tính ức chế topoisomeraza I của nó. Ví dụ về các camptothecin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở irinotecan, topotecan, và các dạng

quang học khác nhau của 7-(4-metylpiperazino-metylen)-10,11-etylendioxy-20-camptothecin được mô tả dưới đây.

Irinotecan HCl, (4S)-4,11-dietyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-dion hydroclorua, có sẵn thương mại ở dạng dung dịch tiêm CAMPTOSAR®.

Irinotecan là dẫn xuất của camptothecin mà gắn kết, cùng với chất chuyển hóa hoạt tính của nó SN-38, với phức hợp topoisomeraza I – ADN. Tin rằng hoạt tính gây độc tế bào xuất hiện là kết quả của sự phá vỡ sợi kép không sửa chữa được của topoisomeraza I : ADN : irintecan hoặc phức chất bậc bốn SN-38 với các enzym sao chép. Irinotecan được chỉ định for điều trị bệnh ung thư ruột kết hoặc trực tràng di căn. Các tác dụng phụ giới hạn liều của irinotecan HCl là triệt tủy, gồm giảm bạch cầu trung tính, và tác dụng trên GI, gồm chứng tiêu chảy.

Topotecan HCl, (S)-10-[(dimetylamino)metyl]-4-etyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-dion monohydroclorua, có sẵn thương mại ở dạng dung dịch tiêm HYCAMTIN®. Topotecan là dẫn xuất của camptothecin gắn kết với phức hợp topoisomeraza I – ADN và gắn cản sự nối lại của các mảnh vỡ sợi đơn gây ra bởi topoisomeraza I trong đáp ứng căng xoắn của phân tử ADN. Topotecan được chỉ định để điều trị bước hai của carxinom buồng trứng di căn và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ. Tác dụng phụ giới hạn liều của topotecan HCl là triệt tủy, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính.

Hormon và chất tương tự hormon là các hợp chất hữu ích để điều trị bệnh ung thư trong đó có mối quan hệ giữa hormon và sự phát triển và/hoặc không có sự phát triển của bệnh ung thư. Ví dụ về hormon và chất tương tự hormon hữu ích trong bệnh ung thư điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adrenocorticosteroid như prednison và prednisolon là hữu ích trong điều trị u lympho ác tính và bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em; aminoglutethimit và các chất ức chế aromataza khác như anastrozol, letrazol, vorazol, và exemestan hữu ích trong điều trị ung thư biểu mô vỏ thượng thận và carxinom vú phụ thuộc hormon chứa thụ thể estrogen; progestrin như megestrol axetat hữu ích trong điều trị bệnh ung thư vú phụ thuộc hormon và bệnh ung thư nội

mạc tử cung; estrogen, androgen, và chất kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, xyproteron axetat và 5α-reductaza như finasteride và dutasteride, hữu ích trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt và u xơ tuyến tiền liệt; chất kháng estrogen như tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, iodoxyfene, cũng như chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERMS) như các chất được mô tả trong các Patent Mỹ số 5,681,835, 5,877,219, và 6,207,716, hữu ích trong điều trị carxinom vú phụ thuộc hormon và các bệnh ung thư dễ mắc khác; và hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) và các chất tương tự của chúng kích thích sự giải phóng hormon leutin hóa (LH) và/hoặc hormon kích thích nang (FSH) để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, chẳng hạn, chất chủ vận LHRH và chất đối vận như goserelin axetat và luprolide.

Chất ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu là các chất chất ức chế, mà phong bế hoặc ức chế quy trình hóa học dẫn tới sự thay đổi nội bào. Như được sử dụng ở đây, sự thay đổi này là tăng sinh hoặc biệt hóa tế bào. Chất ức chế dẫn truyền tín hiệu hữu ích theo sáng chế bao gồm chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, không phải thụ thể tyrosin kinaza, chất phong bế miền SH2/SH3, serin/threonin kinaza, phosphotidylinositol-3 kinaza, chất dẫn truyền myo-inositol, và chất sinh ung thư Ras.

Một vài protein tyrosin kinaza xúc tác quá trình phosphoryl hóa các gốc tyrosyl đặc hiệu ở các protein liên quan đến quá trình điều hòa sự phát triển tế bào. Các protein tyrosin kinaza như vậy có thể được phân loại theo cách rộng là thụ thể hoặc không phải thụ thể kinaza. Thụ thể tyrosin kinaza là các protein xuyên màng có miền gắn kết phối tử ngoại bào, miền xuyên màng, và miền tyrosin kinaza. Thụ thể tyrosin kinaza liên quan đến quá trình điều hòa sự phát triển tế bào và thường được gọi là thụ thể yếu tố phát triển. Sự hoạt hóa không thích hợp hoặc không kiểm soát nhiều kinaza trong số các kinaza này, tức là hoạt tính thụ thể của yếu tố phát triển kinaza bất thường, ví dụ bằng cách biểu hiện quá mức hoặc đột biến, đã chỉ ra rằng chúng làm phát triển tế bào không kiểm soát. Do đó, hoạt tính bất thường của các kinaza như vậy được liên quan đến sự phát triển mô ác tính. Cuối cùng, chất ức chế các kinaza như vậy có thể đưa ra phương pháp điều trị bệnh ung thư. Thụ thể của yếu tố phát triển bao gồm, ví dụ, thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFr), thụ thể của yếu tố

phát triển có nguồn gốc tiểu cầu (platelet derived growth factor receptor - PDGFr), erbB2, erbB4, thụ thể của yếu tố phát triển nội mạch (vascular endothelial growth factor receptor - VEGFr), tyrosin kinaza có các miền tương đồng của yếu tố phát triển biểu bì và tương tự globulin miễn dịch (TIE-2), thụ thể của yếu tố phát triển insulin –I (insulin growth factor –I - IGFI), yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào (cfms), BTK, ckit, cmet, thụ thể của yếu tố phát triển nguyên bào sợi (fibroblast growth factor - FGF), các thụ thể Trk (TrkA, TrkB, và TrkC), thụ thể ephrin (eph) , và tiền gen sinh ung thư RET. Một vài chất ức chế thụ thể phát triển trong điều kiện phát triển và bao gồm chất đối vận phối tử, kháng thể, chất ức chế tyrosin kinaza và oligonucleotit đối nghĩa. Thụ thể yếu tố phát triển và các chức năng ức chế thụ thể phát triển được mô tả, chẳng hạn, trong Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; và Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Theo cách thích hợp, dược chất theo sáng chế được sử dụng làm dạng kết hợp với chất ức chế VEGFR, theo cách thích hợp là 5-[[4-[(2,3-dimetyl-2H-indazol-6-yl)metylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-metylbenzensulfonamit, hoặc muối dược dụng, theo cách thích hợp là muối monohydroclorua của chúng, mà được bộc lộ và được bảo hộ trong đơn quốc tế số PCT/US01/49367, có ngày nộp đơn quốc tế là 19 tháng 12 năm 2001, số Công bố đơn quốc tế số WO02/059110 và ngày công bố quốc tế là 1 tháng 8 năm 2002, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, và là hợp chất của Ví dụ 69. 5-[[4-[(2,3-dimetyl-2H-indazol-6-yl)metylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-metylbenzensulfonamit có thể được điều chế như được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US01/49367.

Theo cách thích hợp, 5-[[4-[(2,3-dimetyl-2H-indazol-6-yl)metylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-metylbenzensulfonamit ở dạng muối monohydroclorua. Dạng muối này có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình từ phần mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US01/49367, có ngày nộp đơn quốc tế là 19 tháng 12 năm 2001.

5-[[4-[(2,3-dimetyl-2H-indazol-6-yl)metylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-metylbenzensulfonamit được bán thương mại ở dạng muối monohydroclorua và được biết đến tên thông thường là pazopanib và tên thương mại là Votrient®.

Pazopanib được ngụ ý trong điều trị bệnh ung thư và bệnh mắt/hình thành mạch. Theo cách thích hợp, sáng chế đề cập đến việc điều trị bệnh ung thư và bệnh mắt/hình thành mạch, theo cách thích hợp là thoái biến điểm vàng liên quan đến tuổi tác, mà phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có Công thức (I) riêng lẻ hoặc dạng kết hợp với pazopanib.

Các tyrosin kinaza, không phải là các thụ thể kinaza yếu tố phát triển được gọi là tyrosin kinaza không phải thụ thể. Tyrosin kinaza không phải thụ thể để dùng theo sáng chế, là các đích hoặc đích tiềm năng của các thuốc chống ung thư, bao gồm cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (Focal adhesion kinase - kinaza bám dính tiêu cự), tyrosin kinaza Bruton, và Bcr-Abl. Các kinaza không phải thụ thể như vậy và các chất ức chế chức năng tyrosin kinaza không phải thụ thể được mô tả trong Sinh, S. và Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy và Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80; và Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Chất phong bế miền SH2/SH3 là các chất làm đứt đoạn khả năng gắn kết miền SH2 hoặc SH3 ở nhiều enzym hoặc các protein tương thích gồm, tiểu đơn vị -K p85, kinaza họ Src, phân tử tương thích (Shc, Crk, Nck, Grb2) và Ras-GAP. Các miền SH2/SH3 là các đích đối với thuốc chống ung thư được thảo luận trong Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125-32.

Chất ức chế Serin/Threonin kinaza gồm các chất phong bế các đợt MAP kinaza bao gồm các chất phong bế Raf kinaza (rafk), Mitogen hoặc kinaza được điều hòa ngoại bào (Mitogen or Extracellular Regulated Kinase - MEK), và kinaza được điều hòa ngoại bào (Extracellular Regulated Kinase - ERK); và các chất phong bế thuộc thành viện của họ protein kinaza C gồm các chất phong bế PKC (alpha, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Họ IkB kinaza (IKKa, IKKb), kinaza họ PKB, thành viên của họ akt kinaza, các kinaza của thụ thể PDK1 và TGF beta. Các Serin/Threonin kinaza và chất ức chế của chúng được mô tả trong Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999),

Journal of BioChemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic và Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; Patent Mỹ số 6,268,391; Pearce, L.R et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22. And Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Theo cách thích hợp, dược chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng kết hợp với chất ức chế MEK. Theo cách thích hợp, N-{3-[3-xyclopropyl-5-(2-flo-4-iodo-phenylamino)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]phenyl}axetamit, hoặc muối dược dụng hoặc solvate, theo cách thích hợp dimetyl sulfoxit solvat của chúng, mà được bộc lộ và được bảo hộ trong đơn quốc tế số PCT/JP2005/011082, có ngày nộp đơn quốc tế là ngày 10 tháng 6 năm 2005; số công bố quốc tế WO 2005/121142 và ngày cống bố quốc tế là December 22, 2005, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. N-{3-[3-xyclopropyl-5-(2-flo-4-iodo-phenylamino)-6,8-dimetyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]phenyl}axetamit, có thể được điều chế như được mô tả trong Công bố đơn sáng chế Mỹ sốUS 2006/0014768, được công bố ngày 19 tháng 1 năm 2006, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo cách thích hợp, dược chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng kết hợp với chất ức chế B-Raf. Theo cách thích hợp, *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-2-(1,1-dimetyletyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-flophenyl}-2,6-difluorobenzensulfonamit, hoặc muối dược dụng của chúng, mà được bộc lộ và được bảo hộ, trong đơn quốc tế số PCT/US2009/042682, có ngày nộp đơn quốc tế là May 4, 2009, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-2-(1,1-dimetyletyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-flophenyl}-2,6-diflobenzenulfonamit có thể được điều chế như được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US2009/042682.

Theo cách thích hợp, dược chất theo sáng chế được sử dụng dạng kết hợp với chất Akt. Theo cách thích hợp, N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-diflophenyl)metyl]etyl}-5-clo-4-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-furancarboxamit hoặc muối dược dụng của chúng, mà được bộc lộ và được bảo hộ trong đơn quốc tế số PCT/US2008/053269, có ngày nộp đơn quốc tế là 7 tháng 2 năm 2008; số công bố quốc tế WO 2008/098104 và ngày cống bố quốc tế là 14 tháng 8 năm 2008, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-diflophenyl)metyl]etyl}-5-clo-4-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-furancarboxamit là hợp chất của Ví dụ 224 và có thể được điều chế như được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US2008/053269.

Theo cách thích hợp, dược chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng kết hợp với chất ức chế Akt. Theo cách thích hợp, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-flophenyl)metyl]etyl}-5-clo-4-(4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit hoặc muối dược dụng của chúng, mà được bộc lộ và được bảo hộ trong đơn quốc tế số PCT/US2008/053269, có ngày nộp đơn quốc tế là 7 tháng 2 năm 2008; số công bố quốc tế WO 2008/098104 và ngày cống bố quốc tế là 14 tháng 8 năm 2008, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-flophenyl)metyl]etyl}-5-clo-4-(4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit là hợp chất của Ví dụ 96 và có thể được điều chế như được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US2008/053269. Theo cách thích hợp, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-flophenyl)metyl]etyl}-5-clo-4-(4-clo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit là ở dạng muối hydroclorua. Dạng muối có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trung bình từ phần mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US2010/022323, có ngày nộp đơn quốc tế là 28 tháng 1 năm 2010.

Chất ức chế của các thành viên họ phosphotidylinositol-3 kinaza gồm các chất phong bế của PI3-kinaza, ATM, DNA-PK, và Ku cũng có thể là hữu ích theo sáng chế. Các kinaza như vậy được thảo luận trong Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of BioChemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; và Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

Sáng chế cũng quan tâm đến chất ức chế dẫn truyền Myo-inositol như các chất phong bế phospholipaza C và chất tương tự Myoinositol. Các chất ức chế dẫn truyền như vậy được mô tả trong Powis, G., và Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Các nhóm chất ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu khác là chất ức chế của gen sinh ung thư Ras. Các chất ức chế như vậy bao gồm chất ức chế farnesyltransferaza, geranyl-geranyl transferaza, và CAAX proteaza cũng như oligonucleotit đối nghĩa, ribozym và liệu pháp trị liệu miễn dịch. Các chất ức chế như vậy được biết là phong bế quá trình hoạt hóa ras trong các tế bào chứa thể đột biến kiểu hoang ras, từ đó tác động như các chất chống tăng sinh. Ras oncogene inhibition is discussed in Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 – 102; and BioChim. Biophys. Acta., 19899, 1423(3):19-30).

Như được mô tả ở trên, kháng thể đối kháng với phối tử thụ thể kinaza cũng có thể đóng vai trò như chất ức chế truyền tín hiệu. Nhóm chất ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu này bao gồm việc sử dụng kháng thể được làm giống như của người với miền gắn kết phối tử ngoại bào của thụ thể tyrosin kinaza. Ví dụ, kháng thể đặc hiệu Imclone C225 EGFR (xem Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); kháng thể Herceptin ® erbB2 (xem Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kniases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); và kháng thể đặc hiệu 2CB VEGFR2 (Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Chất ức chế hình thành mạch kinaza không phải thụ thể cũng có thể là hữu ích theo sáng chế. Chất ức chế sự hình thành mạch liên quan đến VEGFR và TIE2 được thảo luận ở trên liên quan đến chất ức chế truyền tín hiệu (cả hai thụ thể là các thụ thể tyrosin kinaza). Nhìn chung, sự hình thành mạch có liên quan đến sự dẫn truyền erbB2/EGFR do chất ức chế erbB2 và EGFR được chỉ ra là ức chế sự hình thành mạch, chủ yếu là biểu hiện VEGF. Do đó, chất ức chế tyrosin kinaza không phải thụ thể có thể

được sử dụng dạng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, kháng thể kháng VEGF, không nhận diện VEGFR (tyrosin kinaza của thụ thể), nhưng gắn kết với phối tử; chất ức chế phân tử nhỏ của integrin ($alpha_v$ $beta_3$) mà sẽ ức chế hình thành mạch; endostatin và angiostatin (non-RTK) cũng có thể được chứng minh là hữu ích ở dạng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. (xem Bruns CJ et al (2000), bệnh ung thư Res., 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469).

Các chất sử dụng trong phác đồ điều trị miễn dịch cũng có thể là hữu ích ở dạng kết hợp với hợp chất có Công thức (I). Có nhiều chiến lược về miễn dịch để tạo ra đáp ứng miễn dịch. Các chiến lược này thường trong lĩnh vực chủng ngừa khối u. Hiệu quả của các phương pháp tiếp cận miễn dịch có thể được tăng cường mạnh mẽ thông qua việc ức chế kết hợp các con đường truyền tín hiệu sử dụng chất ức chế phân tử nhỏ. Thảo luận về phương pháp về vacxin miễn dịch/khối u chống lại erbB2/EGFR được tìm thấy trong Reilly RT et al. (2000) Cancer Res. 60: 3569-3576; and Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, và Kipps TJ. (1998) Cancer Res. 58: 1965-1971.

Các chất sử dụng trong phác đồ thúc đẩy sự chết theo chương trình (ví dụ, oligonucleotit đối nghĩa bcl-2) cũng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp theo sáng chế. Các thành viên của họ Bcl-2 gồm các protein phong bế sự chết theo chương trình. Do đó, sự điều hòa ngược của bcl-2 có liên quan đến tính kháng hóa chất. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng yếu tố phát triển biểu bì (EGF) kích thích các thành viên kháng sự chết theo chương trình của họ bcl-2 (tức là, mcl-1). Do đó, các chiến lược được thiết kế để điều hòa xuôi sự biểu hiện của bcl-2 trong các khối u đã chứng minh được lợi ích trên lâm sàng và hiện ở các thử nghiệm pha II/III, tức là oligonucleotit đối nghĩa G3139 bcl-2 của Genta. Các chiến lược thúc đẩy sự chết theo tế bào này sử dụng chiến lược oligonucleotit đối nghĩa đối với bcl-2 được thảo luận trong nước JS et al. (2000) J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; and Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79.

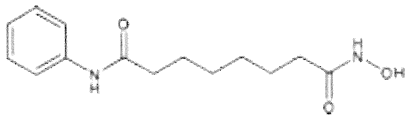
Chất ức chế dẫn truyền tín hiệu chu trình tế bào ức chế các phân tử liên quan đến sự kiểm soát chu trình tế bào. Họ protein kinaza được gọi là kinaza phụ thuộc cyclin

(cyclin dependent kinase - CDK) và tương tác của chúng với họ protein được gọi là cyclin kiểm soát sự tiến triển thông qua chu trình tế bào có nhân chuẩn. Quá trình hoạt hóa và bất hoạt hóa phối trí của các phức hợp cyclin/CDK khác nhau là cần thiết đối với sự tiến triển bình thường thông qua chu trình tế bào. Một vài chất ức chế sự dẫn truyền tín hiệu chu trình tế bào là trong điều kiện phát triển. Chẳng hạn, ví dụ về kinaza phụ thuộc vòng, gồm CDK2, CDK4, và CDK6 và chất ức chế đối với chúng được mô tả trong, chẳng hạn, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230. Hơn nữa, p21WAF1/CIP1 được mô tả là chất ức chế tiềm năng và phổ biến của kinaza phụ thuộc cyclin (Cdk) (Ball et al., *Progress in Cell Cycle Res., 3:* 125 (1997)). Hợp chất đã biết là cảm ứng sự biểu hiện của p21WAF1/CIP1 được ngụ ý trong việc kìm hãm quá trình tăng sinh tế bào và vì có hoạt tính kìm hãm khối u (Richon et al., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A. 97(18):* 10014-10019 (2000)), và bao gồm chất ức chế dẫn truyền chu trình tế bào. Chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC) được ngụ ý trong việc hoạt hóa phiên mã của p21WAF1/CIP1 (Vigushin et al., *Anticancer Drugs, 13(1):* 1-13 (Jan 2002)), và là chất ức chế dẫn truyền chu trình tế bào thích hợp để sử dụng ở dạng kết hợp ở đây.

Ví dụ về chất ức chế HDAC như vậy bao gồm:

1. Vorinostat, gồm các muối dược dụng của chúng. Marks et al., *Nature Biotechnology 25,* 84 to 90 (2007); Stenger, *Community Oncology 4,* 384-386 (2007).

Vorinostat có công thức hóa học và tên gọi sau:

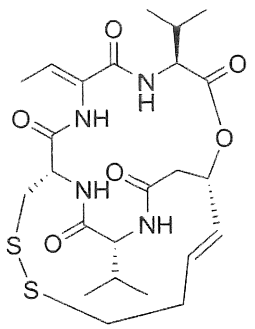


N-hydroxy-*N'*-phenyl-octanediamit

2. Romidepsin, gồm các muối dược dụng của chúng.

Vinodhkumar et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy 62* (2008) 85-93.

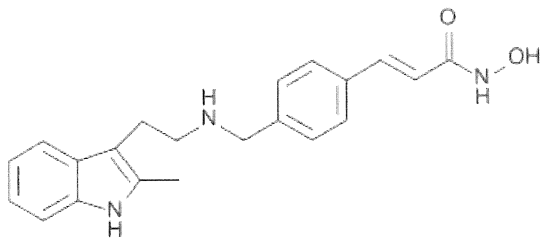
Romidepsin, có cấu trúc hóa học và tên gọi sau:



(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etyliden-4,21-di(propan-2-yl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetrazabixyclo[8.7.6]tricos-16-en-3,6,9,19,22-penton

3. Panobinostat, gồm các muối dược dụng của chúng. D*rugs of the Future 32(4): 315-322 (2007).*

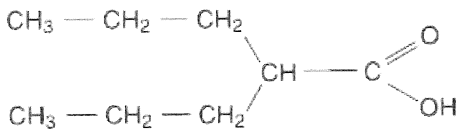
Panobinostat, có cấu trúc hóa học và tên gọi sau:



(2*E*)-*N*-hydroxy-3-[4-({[2-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)etyl]amino}metyl)phenyl]acrylamit

4. Axit valproic, gồm các muối dược dụng của chúng. Gottlicher, et al., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001).

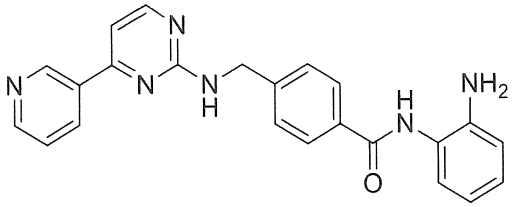
Axit valproic, có cấu trúc hóa học và tên gọi sau:



axit 2-propylpentanoic

5. Mocetinostat (MGCD0103), gồm các muối dược dụng của chúng. Balasubramanian et al., Cancer Letters 280: 211-221 (2009).

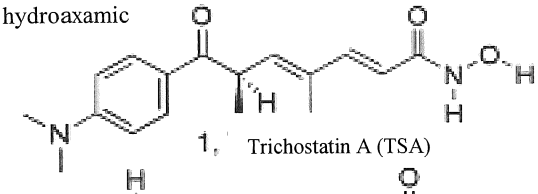
Mocetinostat, có cấu trúc hóa học và tên gọi sau:



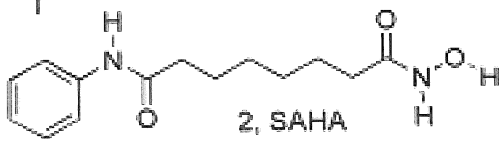
N-(2-Aminophenyl)-4-[[(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino]metyl] benzamit

Ví dụ khác về chất ức chế HDAC như vậy được bao gồm trong Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116, cụ thể là hợp chất của bảng 3 như được chỉ ra dưới đây.

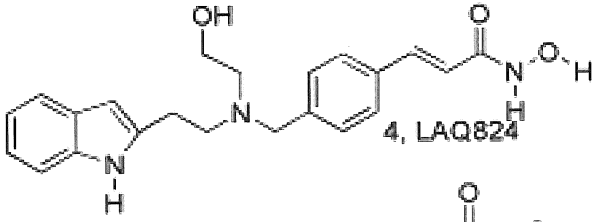
Axit hydroaxamic



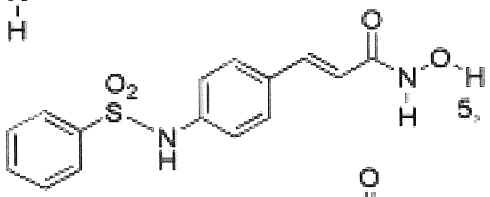
1, Trichostatin A (TSA)



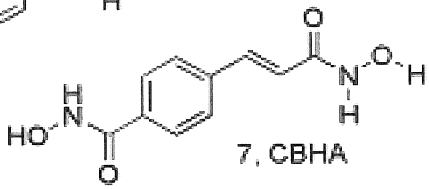
2, SAHA



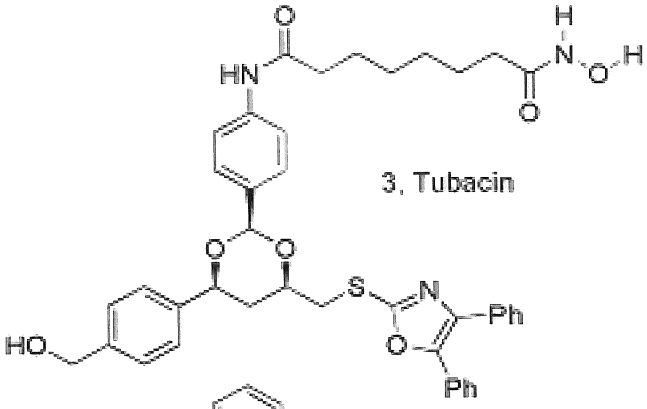
4, LAQ824



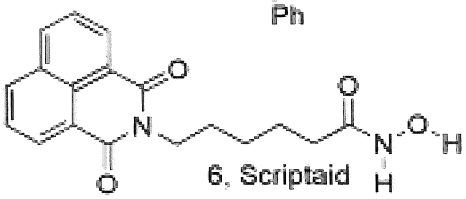
5, Sulfonamit



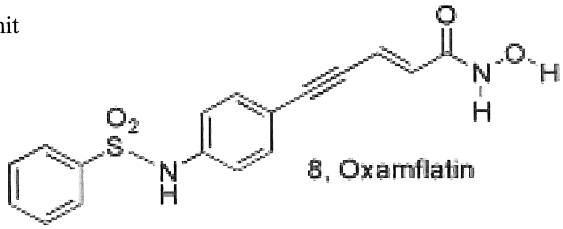
7, CBHA



3, Tubacin

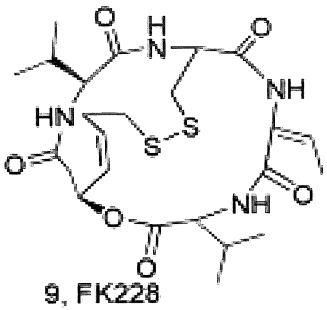


6, Scriptaid

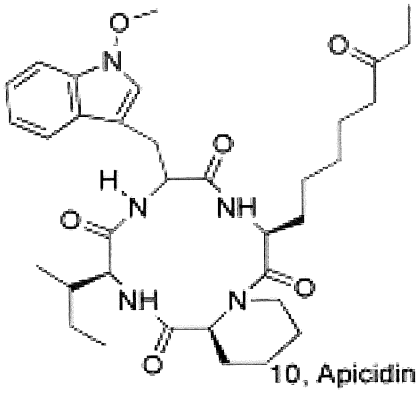


8, Oxamflatin

Tetrapeptit vòng

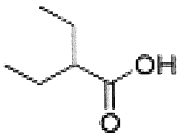


9, FK228



10, Apicidin

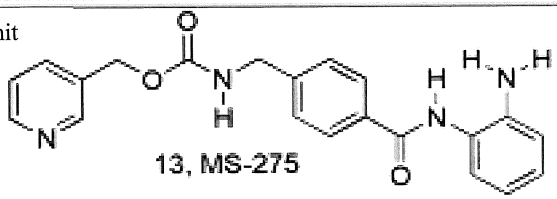
Axit carboxylic mạch ngắn



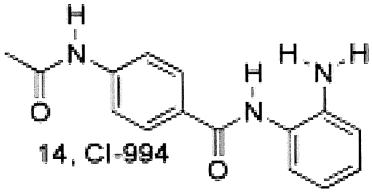
11, Axit valproic

12. Axit phenylbutyric

Benzamit

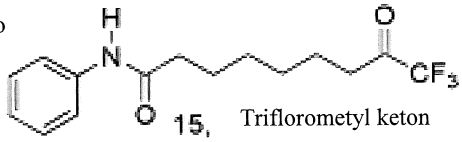


13, MS-275

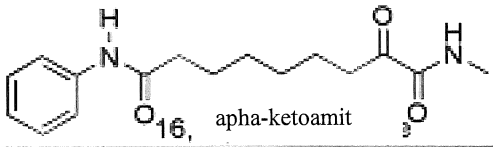


14, CI-994

Dẫn xuất keto



15, Trifloromethyl keton

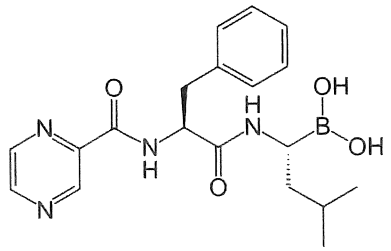


16, apha-ketoamit

Chất ức chế proteasom là các thuốc phong bế tác dụng của proteasom, phức hợp tế bào phá vỡ protein, như protein p53. Một vài chất ức chế proteasom được bán trên thị trường hoặc được nghiên cứu trong điều trị bệnh ung thư. Chất ức chế proteasom thích hợp để dùng dạng kết hợp ở đây bao gồm:

1. Bortezomib (Velcade®), gồm các muối dược dụng của chúng. Adams J, Kauffman M (2004), *Cancer Invest* **22** (2): 304-11.

Bortezomib có cấu trúc hóa học và tên gọi sau.

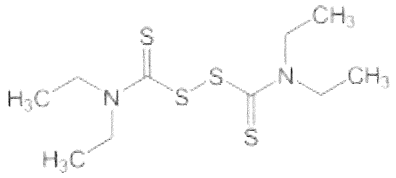


Axit [(1*R*)-3-metyl-1-({(2*S*)-3-phenyl-2-pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]propanoyl}amino)butyl]boronic

2. Disulfiram, gồm các muối dược dụng của chúng.

Bouma et al. (1998). *J. Antimicrob. Chemother.* 42 (6): 817-20.

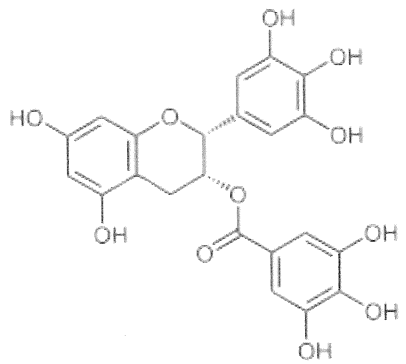
Disulfiram có cấu trúc hóa học và tên gọi sau.



1,1',1",1'"-[disulfanediylbis(carbonothioylnitrilo)]tetraetan

3. Epigallocatechin galat (EGCG), gồm các muối dược dụng của chúng. Williamson et al., (December 2006), *The Journal of Allergy và Clinical Immunology* **118** (6): 1369-74.

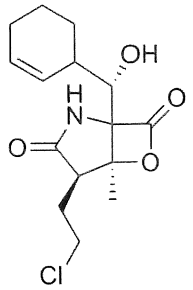
Epigallocatechin galat có cấu trúc hóa học và tên gọi sau.



[(2*R*,3*R*)-5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chroman-3-yl]3,4,5-trihydroxybenzoat

4. Salinosporamit A, gồm các muối dược dụng của chúng. Feling et at., (2003), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42** (3): 355-7.

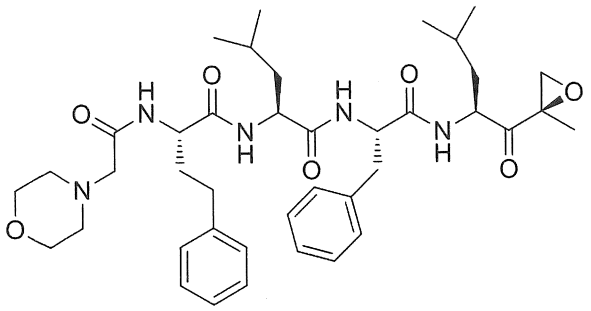
Salinosporamit A có cấu trúc hóa học và tên gọi sau.



(4R,5S)-4-(2-cloetyl)-1-((1S)-xyclohex-2-enyl(hydroxy)metyl)-5-metyl-6-oxa-2-azabixyclo3.2.0heptane-3,7-dion

5. Carfilzomib, gồm các muối dược dụng của chúng. Kuhn DJ, et al, Blood, 2007, 110:3281-3290.

Carfilzomib có cấu trúc hóa học và tên gọi sau.

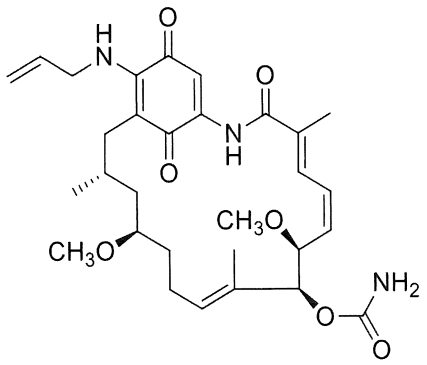


(S)-4-metyl-N-((S)-1-(((S)-4-metyl-1-((R)-2-metyloxiran-2-yl)-1-oxopentan-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-2-((S)-2-(2-morpholinoaxetamido)-4-phenylbutanamido)pentanamit

Protein sốc nhiệt 70 kilodalton (Hsp70s) và protein sốc nhiệt 90 kilodalton (Hsp90s) là họ các protein sốc nhiệt được biểu hiện khắp nơi. Hsp70s và Hsp90s được biểu hiện quá mức một số bệnh ung thư nhất định. Một vài chất ức chế Hsp70s và Hsp90s được nghiên cứu trong điều trị bệnh ung thư. Chất ức chế Hsp70s và Hsp90s thích hợp để dùng ở dạng kết hợp ở đây bao gồm:

1. 17-AAG(Geldanamycin), gồm các muối dược dụng của chúng. Jia W et al. Blood.2003 Sep 1;102(5):1824-32).

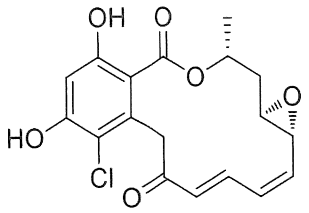
17-AAG(Geldanamycin) có cấu trúc hóa học và tên gọi sau.



17-(Alylamino)-17-demetoxygeldanamyxin

2. Radicicol, gồm các muối dược dụng của chúng. Lee et al. Mol Cell Endocrinol. 2002, 188,47-54.

Radicicol có cấu trúc hóa học và tên gọi sau.



(1aR,2Z,4E,14R,15aR)-8-clo-9,11-dihydroxy-14-metyl-15,15a-dihydro-1aH-benzo[c]oxireno[2,3-k][1]oxaxyclotetradexin-6,12(7H,14H)-dion

Chất ức chế chuyển hóa bệnh ung thư - nhiều tế bào khối u có sự chuyển hóa khác nhau đáng kể so với của các mô thông thường. Ví dụ, tốc độ thủy phân glycoza, quy trình chuyển hóa chuyển hóa glucoza thành pyruvat, được tăng lên, và pyruvat tạo ra được khử thành lactat, đúng hơn là được oxy hóa tiếp trong ty thể thông qua chu trình axit tricacboxylic (TCA). Tác dụng này thường được quan sát ngay cả trong điều kiện ưa khí và đã biết là tác dụng Warburg.

Lactat dehydrogenaza A (LDH-A), dạng đồng phân của lactat dehydrogenaza biểu hiện ở tế bào cơ, đóng vai trò then chốt trong quá trình chuyển hóa tế bào khối u bằng cách tiến hành khử pyruvat thành lactat, sau đó có thể được xuất ra ngoài tế bào. Enzym đã biết là được điều hòa ngược trong nhiều loại tế bào khối u. Sự thay đổi quá trình chuyển hóa glucoza được mô tả trong tác dụng Warburg là quan trọng đối với sự phát triển và tăng sinh của các tế bào ung thư và loại bỏ LDH-A sử dụng ARN-i được chỉ ra là dẫn tới sự khử trong quá trình tăng sinh tế bào và phát triển khối u ở mô hình dị ghép. D. A. Tennant et. al., Nature Reviews, 2010, 267. P. Leder, et. al., Cancer Cell, 2006, 9, 425.

Nồng độ cao của axit béo synthaza (FAS) đã được tìm thấy ở các tổn thương tiền ung thư. Quá trình ức chế dược lý của FAS ảnh hưởng đến sự biểu hiện của các gen sinh ung thư quan trọng liên quan đến cả sự phát triển lẫn duy trì bệnh ung thư.
Alli *et al. Oncogene* (2005) 24, 39–46. doi:10.1038

Chất ức chế của việc chuyển hóa bệnh ung thư, gồm chất ức chế LDH-A và chất ức chế sinh tổng hợp axit béo (hoặc chất ức chế FAS), là thích hợp để sử dụng dạng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư theo sáng chế bao gồm bước dùng đồng thời hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III và/hoặc muối dược

dụng của chúng và ít nhất một chất chống khối u, như một được chọn từ nhóm bao gồm chất chống tạo vi ống, phức hợp phối trí platin, chất alkyl hóa, chất kháng sinh, chất ức chế topoisomeraza II, chất chống chuyển hóa, chất ức chế topoisomeraza I, hormon và chất tương tự hormon, chất ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu, chất ức chế tạo mạch tyrosin kinaza không phải thụ thể tạo mạch, chất điều trị miễn dịch, chất thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình, chất ức chế dẫn truyền chu trình tế bào; chất ức chế proteasom; và chất ức chế chuyển hóa ung thư.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức I, Ia và Ib được sử dụng làm chất nhạy cảm hóa học để tăng cường khả năng tiêu diệt tế bào khối u.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được sử dụng dạng kết hợp làm chất nhạy cảm hóa học để tăng cường khả năng tiêu diệt tế bào khối u.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III được sử dụng dạng kết hợp với hợp chất ức chế hoạt tính của kinaza protein R (PKR)- tương tự ER kinaza, PERK (chất ức chế PERK).

Theo cách thích hợp, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, III và các muối dược dụng của chúng có thể được dùng đồng thời với ít nhất một hoạt chất khác đã biết là chất ức chế PERK kinaza (EIF2K3) để điều trị hoặc làm giảm mức độ trầm trọng của bệnh thoái hóa thần kinh/tổn thương, như bệnh Alzheimer, tổn thương tủy sống, *chấn thương sọ não,* đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đột quỵ, bệnh đái tháo đường, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bện Creutzfeldt-Jakob, và bệnh prion liên quan, chứng liệt trên nhân tiến triển, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch, chứng viêm, chứng xơ hóa, bệnh gan mạn tính và cấp tính, bệnh phổi mạn tính và cấp tính, bệnh thận mạn tính và cấp tính, chứng tổn thương não mạn tính (chronic traumatic encephalopathy - CTE), chứng thoái hóa thần kinh, chứng sa sút trí tuệ, chấn thương sọ não, chứng suy giảm nhận thức, chứng xơ vữa động mạch, bệnh mắt, rối loạn nhịp tim, ở cấy ghép gan và trong quá trình vận chuyển cơ quan để cấy ghép.

"Hóa trị liệu" hoặc "chất hóa trị liệu" được sử dụng theo nghĩa cơ bản ban đầy có nghĩa là và để chỉ chế phẩm hóa học hoặc hợp chất hóa học có các đặc tính chống khối u hoặc có khả năng ức chế sự phát triển hoặc tăng sinh tế bào.

Ngoài ra, hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng đồng thời với chất điều trị miễn dịch thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisole, interleukin-2, alpha-interferon, v.v.), kháng thể đơn dòng (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng HER2, kháng CD52, kháng HLA-DR, và kháng VEGF), độc tố miễn dịch (ví dụ, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD33-calicheamicin, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD22-ngoại độc tố pseudomonas, v.v.), và liệu pháp xạ trị miễn dịch (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được tiếp hợp với 1^{11}In, ^{90}Y, hoặc ^{131}I, v.v.).

Theo phương án khác, hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng đồng thời với chất xạ trị liệu thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nuclit phóng xạ như ^{47}Sc, ^{64}C ^{67}C, ^{89}Sr, ^{86}Y, ^{87}Y, và ^{212}Bi, được tiếp hợp tùy ý với kháng thể trực tiếp chống lại kháng nguyên khối u.

Ví dụ khác về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống khối u) để dùng dạng kết hợp hoặc dùng đồng thời với hợp chất là các chất kháng PD-L1.

Kháng thể kháng PD-L1 và phương pháp tạo ra chúng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Kháng thể này với PD-L1 có thể là kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng, và/hoặc tái tổ hợp, và/hoặc được làm giống như của người.

Kháng thể PD-L1 làm ví dụ được bộc lộ trong: Patent Mỹ số 8,217,149; 12/633,339; Patent Mỹ số 8,383,796; 13/091,936; Patent Mỹ số 8,552,154; 13/120,406; Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20110280877; 13/068337; Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20130309250; 13/892671; WO2013019906; WO2013079174; Đơn Mỹ số 13/511,538 (nộp ngày 7 tháng 8 năm 2012), là đơn vào pha quốc gia Mỹ của đơn quốc tế số PCT/US10/58007 (nộp năm 2010); và Đơn Mỹ số 13/478,511 (nộp 23 tháng 5 năm 2012).

Kháng thể làm ví dụ khác với PD-L1 (cũng để chỉ CD274 hoặc B7-H1) và phương pháp để dùng được bộc lộ trong Patent Mỹ số 7,943,743; US20130034559, WO2014055897, Patent Mỹ số 8,168,179; và Patent Mỹ số 7,595,048. Kháng thể PD-L1 được phát triển là chất điều biến miễn dịch để điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, kháng thể với PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong Patent Mỹ số 8,217,149. Theo phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 bao gồm CDR của kháng thể được bộc lộ trong Patent Mỹ số 8,217,149.

Theo phương án khác, kháng thể với PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong Đơn Mỹ số 13/511,538. Theo phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 bao gồm CDR của kháng thể được bộc lộ trong Đơn Mỹ số 13/511,538.

Theo phương án khác, kháng thể với PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong Đơn số 13/478,511. Theo phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 bao gồm CDR của kháng thể được bộc lộ trong Đơn Mỹ số 13/478,511.

Theo một phương án, kháng thể kháng PD-L1 là BMS-936559 (MDX-1105). Theo phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là MPDL3280A (RG7446). Theo phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là MEDI4736.

Ví dụ bổ sung về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống khối u) để dùng dạng kết hợp hoặc dùng đồng thời với hợp chất ức chế con đường ATF4 theo sáng chế là chất đối vận PD-1.

"Chất đối vận PD-1" có nghĩa là hợp chất hóa học hoặc phân tử sinh học bất kỳ phong bế quá trình gắn kết của PD-L1 được biểu hiện trên tế bào ung thư với PD-1 được biểu hiện trên tế bào miễn dịch (tế bào T, tế bào B hoặc tế bào NKT) và tốt hơn là cũng phong bế quá trình gắn kết của PD-L2 được biểu hiện trên tế bào ung thư với PD-1 được biểu hiện trên tế bào miễn dịch. Tên gọi khác hoặc từ đồng nghĩa đối với PD-1 và phối tử của nó bao gồm: PDCD1, PD1, CD279 và SLEB2 đối với PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 và B7-H đối với PD-L1; và PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc và CD273 đối với PD-L2. Theo phương án bất kỳ của các khía cạnh hoặc các phương án theo sáng chế trong đó cá thể người cần được điều trị, chất đối vận PD-1 phong bế quá

trình gắn kết của PD-L1 người với PD-1 người, và tốt hơn là phong bế quá trình gắn kết của cả PD-L1 người và PD-L2 với PD-1 người. Trình tự axit amin của PD-1 người có thể được tìm thấy trong NCBI Locus số: NP_005009. Trình tự axit amin của PD-L1 và PD-L2 người có thể được tìm thấy trong NCBI Locus số: NP_054862 và NP_079515.

Chất đối vận PD-1 hữu ích theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh theo sáng chế bao gồm kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody - mAb), hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của chúng, mà gắn kết đặc hiệu với PD-1 hoặc PD-L1, và tốt hơn là gắn kết đặc hiệu với PD-1 người hoặc PD-L1 người. MAb có thể là kháng thể của người, kháng thể được làm giống như của người hoặc kháng thể khảm, và có thể bao gồm vùng ổn định của người. Theo một số phương án, vùng ổn định của người được chọn từ nhóm bao gồm các vùng ổn định IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4, và theo các phương án được ưu tiên, vùng ổn định của người là vùng ổn định IgG1 hoặc IgG4. Theo một số phương án, mảnh gắn kết kháng nguyên được chọn từ nhóm bao gồm các mảnh Fab, Fab'-SH, F(ab')2, scFv và Fv.

Ví dụ về mAb gắn kết với PD-1 người, và hữu ích theo các khía cạnh khác nhau và các phương án theo sáng chế, được mô tả trong US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, và US2011/0271358.

mAb PD-1 kháng người đặc hiệu hữu ích làm chất đối vận PD-1 theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh và các phương án theo sáng chế bao gồm: MK-3475, mAb được làm giống như của người IgG4 có cấu trúc được mô tả trong *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013) và bao gồm các trình tự axit amin chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trên Fig. 6; nivolumab, mAb IgG4 của người có cấu trúc được mô tả trong *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013) và bao gồm các trình tự axit amin chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trên Fig. 7; kháng thể được làm giống như của người h409A11, h409A16 và h409A17, được mô tả trong WO2008/156712, và AMP-514, mà được phát triển bởi Medimmune.

Chất đối vận PD-1 khác là hữu ích theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh và các phương án theo sáng chế bao gồm chất bám dính miễn dịch gắn kết đặc hiệu với

PD-1, và tốt hơn là gắn kết đặc hiệu với PD-1 người, ví dụ, protein dung hợp chứa phần ngoại bào hoặc gắn kết PD-1 của PD-L1 hoặc PD-L2 dung hợp với vùng ổn định như vùng Fc của phân tử globulin miễn dịch. Ví dụ về phân tử bám dính mà gắn kết đặc hiệu với PD-1 được mô tả trong WO2010/027827 và WO2011/066342. Protein dung hợp đặc hiệu là hữu ích làm chất đối vận PD-1 trong phương pháp điều trị, thuốc và sử dụng theo sáng chế bao gồm AMP-224 (cũng đã biết là B7-DCIg), là protein dung hợp PD-L2-FC và gắn kết với PD-1 người.

Ví dụ khác về mAb gắn kết với PD-L1 người, và hữu ích trong phương pháp điều trị, thuốc và sử dụng theo sáng chế, được mô tả trong WO2013/019906, W02010/077634 A1 và US8383796. MAb PD-L1 kháng người đặc hiệu hữu ích làm chất đối vận PD-1 trong phương pháp điều trị, thuốc và sử dụng theo sáng chế bao gồm MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

KEYTRUDA/pembrolizumab là kháng thể kháng PD-1 được bán trên thị trường để điều trị bệnh ung thư phổi bởi Merck. Trình tự axit amin của pembrolizumab và phương pháp sử dụng được bộc lộ trong Patent Mỹ số 8,168,757.

Opdivo/nivolumab là kháng thể đơn dòng đầy đủ của người marketed bởi Bristol Myers Squibb trực tiếp chống lại thụ thể bề mặt tế bào người điều biến miễn dịch âm PD-1 (chết theo chương trình 1 hoặc chết tế bào theo chương trình-1/PCD-1) có hoạt tính miễn dịch tiềm năng. Nivolumab gắn kết với và phong bế quá trình hoạt hóa PD-1, protein xuyên màng siêu họ Ig, bởi phối tử PD-L1 và PD-L2 của nó, làm hoạt hóa tế bào T và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại tế bào khối u hoặc mầm gây bệnh khối u. PD-1 đã được hoạt hóa điều hòa âm quá trình hoạt hóa tế bào T và chức năng tác động bằng cách kìm hãm quá trình hoạt hóa con đường P13k/Akt. Các tên gọi khác đối với nivolumab bao gồm: BMS-936558, MDX-1106, và ONO-4538. Trình tự axit amin đối với nivolumab và phương pháp sử dụng và tạo ra được bộc lộ trong Patent Mỹ số US 8,008,449.

Ví dụ bổ sung về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống khối u) để dùng dạng kết hợp hoặc dùng đồng thời với hợp chất theo sáng chế là chất điều biến miễn dịch.

Như được sử dụng ở đây "chất điều biến miễn dịch" để chỉ chất bất kỳ gồm kháng thể đơn dòng ảnh hưởng đến hệ miễn dịch. Các protein gắn kết ICOS theo sáng chế được thể được coi là các chất điều biến miễn dịch. Chất điều biến miễn dịch có thể được sử dụng làm chất chống khối u để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, các chất điều biến miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng CTLA-4 như ipilimumab (YERVOY) và kháng thể kháng PD-1 (Opdivo/nivolumab và Keytruda/pembrolizumab). Chất điều biến miễn dịch khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể OX-40, Kháng thể PD-L1, kháng thể LAG3, kháng thể TIM-3, kháng thể 41BB và kháng thể GITR.

Yervoy (ipilimumab) là kháng thể CTLA-4 đầy đủ của người được bán trên thị trường bởi Bristol Myers Squibb. Cấu trúc protein của ipilimumab và phương pháp được sử dụng được mô tả trong các Patent Mỹ số 6,984,720 và 7,605,238.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất nêu ở Bảng 1 được mô tả ở đây hoặc có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III), hoặc muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng, để dùng trong điều trị bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn liên quan đến virut viêm gan B. Sáng chế đề xuất hợp chất nêu ở Bảng 1 hoặc muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng, để dùng trong điều trị, tình trạng bệnh, rối loạn liên quan đến virut viêm gan B, trong đó bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn liên quan đến virut viêm gan B có thể là bệnh vàng da, bệnh ung thư gan, gan chứng viêm, gan chứng xơ hóa, bệnh xơ gan, bệnh suy gan, bệnh viêm tế bào gan khuếch tán, hội chứng thực bào tế bào gan hoặc bệnh viêm gan huyết tương).

Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III), hoặc các muối dược dụng của chúng, được chọn từ nhóm hợp chất nêu trong Bảng 1. Ngoài ra, sáng chế cũng bao hàm mỗi hợp chất trong số các hợp chất riêng rẽ và các muối dược dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất pha loãng dược dụng và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn từ các hợp chất nêu trong Bảng 1. Hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp ở dạng muối dược dụng. Thuật ngữ "muối dược dụng" để chỉ muối được điều chế từ axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng. Do đó, từ "hoặc" trong ngữ cảnh của "hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng" cần được hiểu là hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng (dạng biến đổi), hoặc hợp chất và muối dược dụng của chúng (dạng kết hợp).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược dụng" để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và dạng dùng mà, trong phạm vi của đánh giá y tế thích hợp, thích hợp dùng để tiếp xúc với mô người mà không gây ra độc tính, kích ứng quá mức, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu được rằng các muối dược dụng của hợp chất theo Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III có thể được điều chế. Các muối dược dụng này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình phân lập và tinh chế cuối của hợp chất, hoặc bằng cách phản ứng riêng rẽ hợp chất tinh khiết ở dạng axit hoặc bazơ tự do của nó lần lượt với axit hoặc bazơ thích hợp.

Muối của axit dược dụng minh họa của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các axit sau, gồm, nhưng không bị giới hạn ở axit formic, axetic, propionic, benzoic, sucxinic, glycolic, gluconic, lactic, maleic, malic, tartaric, xitric, nitic, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, isocitric, trifloroaxetic, pamoic, propionic, anthranilic, mesylic, oxalaxetic, oleic, stearic, salicylic, p-hydroxybenzoic, nicotinic, phenylaxetic, mandelic, embonic (pamoic), metansulfonic, phosphoric, phosphonic, etansulfonic, benzensulfonic, pantothenic, toluensulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, sulfanilic, sulfuric, salixylic, xyclohexylaminosulfonic, algenic, -hydroxybutyric, galactaric và galacturonic. Các muối dược dụng được ưu tiên bao gồm các muối của axit clo hydric và axit trifloroaxetic.

Các muối của bazơ vô cơ dược dụng minh họa của hợp chất theo sáng chế bao gồm các ion kim loại. Các ion kim loại được ưu tiên hơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối của kim loại kiềm, muối của kim loại kiềm thổ thích hợp và ion kim

loại có thể chấp nhận được dùng trong sinh lý. Các muối thu được từ các bazơ vô cơ bao gồm muối nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, muối mangan, mangan (II), kali, natri, kẽm, và muối tương tự và với hóa trị thông thường của chúng. Các muối bazơ làm ví dụ bao gồm nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri và kẽm. Các muối bazơ làm ví dụ khác bao gồm muối amoni, canxi, magie, kali, và muối natri. Các muối bazơ làm ví dụ khác nữa bao gồm, ví dụ, hydroxit, cacbonat, hydrua, và alkoxit gồm NaOH, KOH, Na_2CO_3, K_2CO_3, NaH, và kali-t-butoxit.

Muối thu được từ các bazơ hữu cơ không độc dược dụng bao gồm muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, gồm một phần, trimetylamin, dietylamin, N, N'-dibenzyletylendiamin, cloroprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin) và procain; các amin được thế gồm các amin được thế có trong tự nhiên; amin vòng; cation amoni bậc bốn; và nhựa trao đổi ion bazơ, như arginin, betain, cafein, cholin, N,N-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminoethanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, nhựa polyamin, procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, tromethamin và các muối tương tự.

Tất cả các muối nêu trên có thể được điều chế bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách cách thông thường từ các hợp chất tương ứng theo sáng chế. Ví dụ, các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc axit bằng phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối như vậy có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp chứa hai chất này; nhìn chung, môi trường không trong nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được ưu tiên. Muối này có thể kết tủa từ dung dịch và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến hầu như không ion hóa. Danh sách các muối thích hợp được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company,

Easton, Pa., 1985, p.1418, cũng như trong Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, hoặc các muối dược dụng được liệt kê trong P H Stahl and C G Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition* Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (xem http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html, nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn chỉ đối với danh sách các muối thích hợp.

Hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng không solvat hóa và solvat hóa. Thuật ngữ 'solvat' được sử dụng ở đây để chỉ một phức phân tử gồm hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được dùng khi dung môi này là nước. Các solvat dược dụng bao gồm các hydrat và solvat khác trong đó dung môi kết tinh có thể được thay thế đồng vị, *ví dụ* D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Khi hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) chứa nhóm alkenyl hoặc alkenylen hoặc nhóm xycloalkyl, có thể có các chất đồng phân hình học *cis/trans* (hoặc Z/E). Khi hợp chất chứa, ví dụ, nhóm keto hoặc oxim hoặc gốc thơm, có thể có mặt chất đồng phân hỗ biến ('dạng hỗ biến'). Kéo theo đó, một hợp chất có thể có khả năng tạo ra nhiều hơn một loại hỗ biến.

Được bao gồm trong phạm vi của hợp chất được bảo hộ theo sáng chế là tất cả các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hình học và dạng hỗ biến của hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III, gồm hợp chất có nhiều hơn một loại hỗ biến, và hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất của chúng. Phạm vi của sáng chế cũng bao gồm các muối cộng axit hoặc cộng bazơ trong đó ion trái dấu có hoạt tính quang học, ví dụ, D-lactat hoặc L-lysin, hoặc dạng triệt quang, ví dụ, DL-tartrat hoặc DL-arginin.

Các chất đồng phân cis/trans có thể được tách bằng các phương pháp thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn.

Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách phân lập các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt bao gồm quá trình tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết về mặt quang học thích hợp hoặc tách phân giải chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (HPLC).

Theo cách khác, raxemat (hoặc tiền chất raxemic) có thể được phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp trong đó hợp chất có công thức I, Ia, Ib, II hoặc III chứa gốc axit hoặc bazơ, phản ứng với axit hoặc bazơ như axit tartric hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp không đối quang thu được có thể được tách bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất đồng phân không đối quang được chuyển hóa thành (các) chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất không đối xứng theo sáng chế (và tiền chất không đối xứng của chúng) có thể thu được ở dạng giàu chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký, thường là HPLC, trên nhựa với pha tĩnh bất đối và với pha động gồm có hydrocarbon, thường là heptan hoặc hexan, chứa từ isopropanol với lượng từ 0 đến 50%, thường từ 2 đến 20%, và alkylamin với lượng từ 0 đến 5%, thường là 0,1%. Nồng độ sản phẩm giải hấp tạo ra hỗn hợp giàu chất đồng phân đối ảnh.

Hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể có thể tách được bằng các kỹ thuật thông thường mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. [xem, Ví dụ, "Stereochemistry of Organic Compounds" bởi E L Eliel (Wiley, New York, 1994).]

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) được đánh dấu bằng đồng vị dược dụng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường có trong tự nhiên.

Ví dụ về các nguyên tố đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, các nguyên tố đồng vị của hydro, như ^{2}H, và ^{3}H, cacbon, như ^{11}C, ^{13}C, và ^{14}C, clo, như ^{36}Cl, flo, như ^{18}F, iot, như ^{123}I và ^{125}I, nitơ, như ^{13}N và ^{15}N, oxy, như ^{15}O, ^{17}O, và ^{18}O, phospho, như ^{32}P, và lưu huỳnh, như ^{35}S.

Các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) được đánh dấu bằng đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị có hoạt tính phóng xạ, là hữu ích trong các nghiên cứu về phân phối thuốc và/hoặc mô cơ chất. Các chất đồng vị phóng xạ triti, *tức là* ^{3}H, và cacbon-14, *tức là* ^{14}C, là đặc biệt hữu ích nhằm mục đích này xét về mặt kết hợp dễ dàng và phương tiện phát hiện có sẵn của chúng.

Việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^{2}H, có thể tạo ra một số ích lợi về mặt chữa bệnh do độ bền chuyển hóa cao, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo cao hoặc yêu cầu về liều lượng thấp, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp.

Các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong phần điều chế và phần ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng tiền dược chất. Do đó, một số dẫn xuất của hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) bản thân chúng không có hoặc có hoạt tính dược lý thấp có thể, khi dùng trong hoặc trên cơ thể, được chuyển hóa thành hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) dưới dạng 'tiền dược chất'.

Việc dùng các hợp chất hóa học được mô tả ở đây có thể thông qua các cách dùng được chấp nhận đối với các chất mà sử dụng tương tự bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, dưới lưỡi, dưới da, tĩnh mạch, trong mũi, tại chỗ, qua da, trong màng bụng, trong cơ, trong phổi, âm đạo, trực tràng, hoặc trong mắt. Theo một số phương án, việc dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa được sử dụng.

Dược phẩm hoặc chế phẩm dược bao gồm dạng liều rắn, bán rắn, lỏng và sol khí, như, ví dụ, viên nén, viên nang, bột, lỏng, huyền phù, thuốc đạn, sol khí hoặc dạng tương tự. Các thực thể hóa học cũng có thể được dùng ở dạng liều giải phóng kéo dài hoặc kiểm soát, gồm chế phẩm tiêm depot, hoặc chế phẩm mô cấy, bơm thẩm thấu, viên thuốc, miếng dán qua da (gồm dạng vận chuyển điện tử), và tương tự, để dùng trong thời gian kéo dài và/hoặc theo thời gian, dùng theo xung nhịp với tốc độ xác định trước.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở dạng liều đơn vị thích hợp để dùng đơn lẻ liều chính xác. Thành phần hoạt tính có thể được nén thành viên tròn hoặc viên hình trụ nhỏ và được cấy dưới da hoặc trong cơ ở dạng chế phẩm tiêm depot hoặc chế phẩm mô cấy. Chế phẩm mô cấy có thể dùng các nguyên liệu trơ như polyme có thể thoái biến sinh học hoặc silicon tổng hợp, ví dụ, silicon dẻo hoặc cao su silicon.

Các thực thể hóa học có thể còn được dùng dưới dạng các hệ phân phối liposom, như các túi đơn lớp nhỏ, các túi đơn lớp lớn và các túi đa lớp. Các liposom có thể được tạo thành từ nhiều phospholipit, như cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin. Chế phẩm liposom của chất ức chế tyrosin kinaza cũng có thể được sử dụng trong phương pháp theo sáng chế. Các phiên bản liposom của chất ức chế tyrosin kinaza có thể được sử dụng để làm tăng tính dung nạp đối với chất ức chế này.

Các thực thể hóa học cũng có thể được phân phối bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng ở dạng các chất mang riêng rẽ mà được kết hợp với các phân tử hợp chất.

Các thực thể hóa học cũng có thể được điều chế với các polyme hòa tan làm các chất mang thuốc có thể hướng đích. Các polyme như vậy có thể bao gồm polyvinyl pyrolidon, copolyme pyran, polyhydroxy-propyl-metacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamit-phenol, hoặc polyetylenoxit-polylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Hơn thế nữa, các thực thể hóa học có thể được điều chế với polyme có thể thoái biến sinh học hữu ích trong việc thu được khả năng giải phóng kiểm soát của thuốc, ví dụ, axit polylactic, axit polyglycolic, các copolyme của axit polylactic và polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat và copolyme khối được liên kết ngang hoặc lưỡng tính của hydrogel.

Các thực thể hóa học được mô tả ở đây có thể được dùng riêng rẽ hoặc thông thường ở dạng kết hợp với chất mang, tá dược thông thường dùng trong dược phẩm hoặc tương tự (ví dụ, manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri saccarin, bột talc, xenluloza, natri crosscarmeloza, glucoza, gelatin, sucroza, magie cacbonat, và tương tự). Nếu muốn, dược phẩm có thể chứa lượng nhỏ của các chất phụ trợ không độc như chất làm ẩm, chất nhũ hóa, chất hòa tan, chất đệm pH và chất tương tự (ví dụ, natri

axetat, natri xitrat, dẫn xuất xyclodextrin, sorbitan monolaurat, triethanolamin axetat, triethanolamin oleat, và chất tương tự). Nhìn chung, phụ thuộc vào đường dùng được dự định, dược phẩm sẽ chứa khoảng từ 0,005% đến 95%; Theo các phương án nhất định, khoảng từ 0,5% đến 50% khối lượng thực thể hóa học. Phương pháp thực tế để điều chế các dạng liều như vậy là đã biết, hoặc là hiển nhiên, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật; ví dụ, xem *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm sẽ được dùng ở dạng viên thuốc hoặc viên nén và do đó dược phẩm sẽ chứa, cùng với thành phần hoạt tính, chất pha loãng như lactoza, sucroza, dicanxi phosphat, hoặc tương tự; chất làm trơn như magie stearat hoặc chất tương tự; và chất kết dính như tinh bột, gôm acaxia, polyvinylpyrolidin, gelatin, xenluloza, dẫn xuất xenluloza hoặc chất tương tự. Trong dạng liều rắn khác, bột, marume, dung dịch hoặc huyền phù (ví dụ, trong propylen cacbonat, dầu thực vật hoặc triglyxerit) được bao nang trong nang gelatin.

Chế phẩm dạng lỏng có thể dùng trong dược phẩm có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách hòa tan, phân tán, v.v. ít nhất một thực thể hóa học và chất phụ trợ tùy ý dùng trong dược phẩm trong chất mang (ví dụ, nước, nước muối, dextroza trong nước, glyxerol, glycol, etanol hoặc chất tương tự) để tạo ra dung dịch hoặc huyền phù. Chế phẩm tiêm có thể được điều chế ở dạng thông thường, như dung dịch hoặc huyền phù lỏng, như nhũ tương, hoặc ở dạng rắn thích hợp để hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng trước khi tiêm. Tỷ lệ phần trăm của các thực thể hóa học chứa trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa như vậy phụ thuộc nhiều vào bản chất cụ thể của chúng, cũng như hoạt tính của các thực thể hóa học và nhu cầu của đối tượng. Tuy nhiên, tỷ lệ phần trăm của thành phần hoạt tính từ 0,01% đến 10% trong dung dịch có thể được dùng, và sẽ cao hơn nếu chế phẩm ở dạng rắn được pha loãng sau đó tới tỷ lệ phần trăm nêu trên. Theo các phương án nhất định, chế phẩm sẽ bao gồm khoảng từ 0,2 đến 2% hoạt chất trong dung dịch.

Dược phẩm của các thực thể hóa học được mô tả ở đây cũng có thể được dùng cho đường hô hấp như sol khí hoặc dung dịch cho máy xông khí dung, hoặc ở dạng bột

siêu mịn cho bơm, riêng rẽ hoặc dạng kết hợp với chất mang trơ như lactoza. Trong trường hợp này, các hạt của dược phẩm có đường kính nhỏ hơn 50 micron, theo các phương án nhất định, nhỏ hơn 10 micron.

Nhìn chung, các thực thể hóa học tạo ra sẽ được dùng với lượng hữu hiệu điều trị theo các đường dùng được chấp nhận bất kỳ đối với các chất được sử dụng tương tự. Phác đồ dùng liều sử dụng các thực thể hóa học được mô tả ở đây có thể được chọn theo nhiều yếu tố bao gồm loại, loài, tuổi, trọng lượng, giới tính và loại bệnh cần điều trị; mức độ trầm trọng (tức là, giai đoạn) của bệnh cần điều trị; đường dùng; chức năng thận và gan của bệnh nhân; và hợp chất cụ thể hoặc muối của chúng được dùng. Phác đồ dùng liều có thể được sử dụng, ví dụ, để ngăn cản, ức chế (hoàn toàn hoặc một phần), hoặc làm ngừng sự tiến triển của bệnh. Thuốc có thể được dùng nhiều hơn một lần một ngày, như một hoặc hai lần một ngày.

Theo đường trong tĩnh mạch hoặc dưới da, bệnh nhân có thể nhận các thực thể hóa học được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu điều trị đủ để phân phối lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 200 mg/kg thể trọng của người nhận trong ngày; như khoảng 0,005-100 mg/kg/ngày, ví dụ, từ khoảng 0,005 đến 1 mg/kg/ngày. Do đó, để dùng cho người 70 kg, khoảng liều có thể là khoảng 0,35-70 mg/ngày. Các lượng như vậy có thể được dùng theo nhiều cách thích hợp, ví dụ thể tích lớn với nồng độ nhỏ của các thực thể hóa học trong một khoảng thời gian kéo dài hoặc một vài lần trong ngày. Các lượng có thể được dùng trong một hoặc nhiều ngày liên tiếp, ngày gián đoạn hoặc dạng kết hợp của chúng / tuần (khoảng thời gian 7 ngày). Theo cách khác, thể tích nhỏ với nồng độ lớn của các thực thể hóa học trong khoảng thời gian ngắn, ví dụ một lần một ngày trong một hoặc nhiều ngày liên tiếp, gián đoạn hoặc dạng kết hợp của chúng / tuần (khoảng thời gian 7 ngày).

Theo sáng chế, các thực thể hóa học được mô tả ở đây có thể được dùng bằng cách dùng liều liên tục hoặc gián đoạn. Ví dụ, việc dùng gián đoạn thực thể hóa học có thể được dùng một đến sáu ngày/tuần hoặc có thể có nghĩa là việc dùng theo chu trình (ví dụ, dùng hàng ngày trong hai đến tám tuần liên tiếp, sau đó khoảng thời gian còn lại là không dùng cho tới một tuần) hoặc nó có thể có nghĩa là dùng vào cách ngày xen kẽ.

Chế phẩm có thể được dùng theo chu trình, với các khoảng thời gian còn lại ở giữa các chu trình (ví dụ điều trị trong hai đến tám tuần với khoảng thời gian còn lại lên đến một tuần giữa các lần điều trị).

Các chế phẩm dùng dưới da có thể được điều chế theo quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến khoảng 12, mà bao gồm chất đệm và chất đẳng trương thích hợp.

Nhìn chung, các thực thể hóa học sẽ được dùng ở dạng dược phẩm theo đường bất kỳ trong số các đường sau: dùng qua đường miệng, toàn thân (*ví dụ*, qua da, qua mũi hoặc thuốc đạn), hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc dưới da). Theo các phương án nhất định, việc dùng qua đường miệng với phác đồ dùng liều hàng ngày có thể được điều chỉnh theo mức độ đau đớn có thể được sử dụng. Chế phẩm có thể được dùng ở dạng viên nén, viên thuốc, viên nang, dạng bán rắn, bột, chế phẩm giải phóng kéo dài, dung dịch, huyền phù, cồn ngọt, sol khí, hoặc chế phẩm thích hợp khác bất kỳ. Các cách khác để dùng các thực thể hóa học là xông hít.

Việc lựa chọn chế phẩm phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau như đường dùng thuốc và sinh khả dụng của dược chất. Để phân phối bằng cách xông hít thực thể hóa học được bào chế ở dạng dung dịch lỏng, huyền phù, chất đẩy sol khí hoặc bột khô và được mang vào chất phân tán thích hợp để dùng. Có một vài loại máy xông khí dung để xông hít dùng trong dược phẩm, máy xông hít định liều (metered dose inhaler - MDI) và máy xông hít bột khô (dry powder inhaler - DPI). Máy xông khí dung tạo ra dòng với vận tốc lớn khiến cho chất điều trị (mà được bào chế ở dạng lỏng) để phun ở dạng sương mù mà được đưa vào đường hô hấp của bệnh nhân. MDI thường là các chế phẩm được đóng gói với khí nén. Khi được phát động, thiết bị xả một lượng chất điều trị xác định bởi khí nén, từ đó thu được phương pháp dùng tin cậy một nhóm lượng chất. DPI phân tán chất điều trị ở dạng bột chảy tự do mà có thể được phân tán trong đường thở của bệnh nhân trong quá trình thở bởi thiết bị. Để thu được bột chảy tự do, chất điều trị được bào chế với tá dược như lactoza. Lượng xác định của chất điều trị được bảo quản ở dạng viên nang và được phân tán với mỗi lần phát động.

Gần đây, dược phẩm được phát triển đối với các thuốc có sinh khả dụng kém dựa vào thành phần mà sinh khả dụng có thể được tăng lên bằng cách tăng diện tích bề mặt, tức là giảm kích thước hạt. Ví dụ, Patent Mỹ số 4,107,288 mô tả dược phẩm có kích thước hạt nằm trong khoảng từ 10 đến 1.000 nm trong đó nguyên liệu hoạt tính được mang trên nền được liên kết ngang của các đại phân tử. Patent Mỹ số 5,145,684 mô tả quá trình sản xuất dược phẩm trong đó dược chất được nghiền thành bột thành các hạt nano (kích thước hạt trung bình là 400 nm) khi có mặt chất cải biến bề mặt và sau đó được phân tán trong môi trường lỏng để thu được dược phẩm có sinh khả dụng cao đáng kể.

Nhìn chung, chế phẩm được bao gồm ít nhất một thực thể hóa học được mô tả ở đây dạng kết hợp với ít nhất một tá dược dược dụng. Các tá dược có thể chấp nhận được được dùng là chất bổ trợ không độc, và không có tác dụng bất lợi ảnh hưởng đến lợi ích điều trị của ít nhất một thực thể hóa học được mô tả ở đây. Các tá dược như vậy có thể ở dạng rắn, lỏng, bán rắn bất kỳ hoặc, trong trường hợp chế phẩm sol khí, tá dược khí nhìn chung là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Tá dược rắn dùng trong dược phẩm bao gồm tinh bột, xenluloza, bột talc, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, mạch nha, gạo, bột mì, đá phấn, silicagel, magie stearat, natri stearat, glyxerol monostearat, natri clorua, sữa tách béo khô và chất tương tự. Các tá dược lỏng hoặc bán rắn có thể được chọn từ glyxerol, propylen glycol, nước, etanol và các dầu khác nhau, gồm các tá dược dầu mỏ, nguồn gốc động vật, thực vật hoặc tổng hợp, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu tương, dầu khoáng, dầu vừng, v.v.. Chất mang lỏng, cho dung dịch tiêm, bao gồm nước, nước muối, dextroza trong nước, và glycol.

Các khí nén có thể được sử dụng để phân tán thực thể hóa học được mô tả ở đây ở dạng sol khí. Các khí trơ thích hợp nhằm mục đích này là nitơ, carbon dioxit, v.v.. Các tá dược thích hợp dùng trong dược phẩm khác và dược phẩm của chúng được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences, biên tập bởi E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

Lượng thực thể hóa học trong chế phẩm có thể thay đổi trong toàn bộ khoảng được dùng bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Thông thường, chế phẩm sẽ

chứa, tính theo phần trăm khối lượng (% khối lượng), từ khoảng 0,01-99,99% khối lượng của ít nhất một thực thể hóa học được mô tả ở đây tính theo tổng chế phẩm, với cân bằng là một hoặc nhiều tá dược thích hợp dùng trong dược phẩm. Theo các phương án nhất định, ít nhất một thực thể hóa học được mô tả ở đây có mặt với mức khoảng 1-80% khối lượng.

Theo các phương án khác nhau, dược phẩm theo sáng chế bao hàm hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III), muối của chúng, và dạng kết hợp của các hợp chất nêu trên.

Các đường dùng, liều dùng, phác đồ liều khác nhau được mô tả ở đây đơn thuần đưa ra các phương án cụ thể và không nhằm giới hạn phạm vi rộng của sáng chế. Các hoán vị, biến đổi bất kỳ, và dạng kết hợp của liều dùng và phác đồ liều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra các sơ đồ khác nhau được mô tả dưới đây.

Phương pháp tổng hợp

Các phương pháp tổng hợp các thực thể hóa học được đưa ra dùng các nguyên liệu ban đầu sẵn có sử dụng các phương pháp và quy trình chung dưới đây. Cũng đã biết rõ rằng khi các điều kiện quy trình thông thường hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra; các điều kiện quy trình khác cũng có thể được áp dụng trừ khi có quy định khác. Điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi theo các phản ứng cụ thể hoặc dung môi được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường.

Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế có thể dùng các nhóm bảo vệ ngăn cản các nhóm chức nhất định khỏi tham gia các phản ứng không mong muốn. Các nhóm bảo vệ thích hợp đối với các nhóm chức khác nhau cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức cụ thể là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, nhiều

nhóm bảo vệ được mô tả trong T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999, và các tài liệu viện dẫn được đề cập trong đó.

Hơn thế nữa, các thực thể hóa học được đưa ra có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và các hợp chất như vậy có thể được điều chế hoặc được phân lập ở dạng các chất đồng phân lập thể tinh khiết, tức là ở dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hoặc ở dạng hỗn hợp giàu chất đồng phân lập thể. Tất cả các chất đồng phân lập thể (và hỗn hợp được làm giàu) như vậy được bao gồm trong phạm vi của bản mô tả này, nếu không có chỉ định nào khác. Các chất đồng phân lập thể tinh khiết (hoặc hỗn hợp được làm giàu) có thể được điều chế sử dụng, ví dụ, các nguyên liệu khởi đầu có hoạt tính quang học hoặc chất phản ứng chọn lọc lập thể đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết. Theo cách khác, hỗn hợp raxemic của các hợp chất như vậy có thể được tách sử dụng, ví dụ, sắc ký cột không đối xứng, chất rửa giải không đối xứng và tương tự.

Các nguyên liệu ban đầu cho các phản ứng dưới đây nhìn chung là các hợp chất đã biết hoặc có thể được điều chế bằng quy trình đã biết hoặc các cải biến hiển nhiên của chúng. Ví dụ, nhiều nguyên liệu khởi đầu là có sẵn từ các nhà cung cấp thương mại như Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Ernka-Chemce hoặc Sigma (St. Louis, Missouri, USA). Các hợp chất khác có thể được điều chế bởi các quy trình, hoặc các cải biến hiển nhiên của chúng, được mô tả trong các tài liệu viện dẫn tiêu chuẩn như Fieser và Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley và Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Nếu không được mô tả cụ thể theo cách đối lập nào khác, các phản ứng được mô tả ở đây được tiến hành ở áp suất môi trường, nhìn chung trong khoảng nhiệt độ từ -78°C đến 200°C. Hơn nữa, ngoại trừ như được dùng trong các ví dụ hoặc theo cách khác

được mô tả, thời gian phản ứng và các điều kiện được dự định là khoảng, *ví dụ,* tiến hành ở khoảng áp suất môi trường trong khoảng nhiệt độ từ khoảng -78 C đến khoảng 110 C trong khoảng thời gian từ 1 đến khoảng 24 giờ; phản ứng được để qua đêm trong khoảng thời gian trung bình khoảng 16 giờ.

Mỗi thuật ngữ "dung môi," "dung môi hữu cơ," và "dung môi trơ" có nghĩa là dung môi trơ trong điều kiện phản ứng được mô tả ở dạng liên hợp với nó, gồm, ví dụ, benzen, toluen, axetonitril, tetrahydrofuranyl ("THF"), dimetylformamit ("DMF"), cloroform, metylen clorua (hoặc diclometan), dietyl ete, metanol, N-metylpyrolidon ("NMP"), pyridin và dung môi tương tự.

Việc phân lập và tinh chế các thực thể hóa học và các chất trung gian được mô tả ở đây.

Có thể bị ảnh hưởng, nếu muốn, bởi quy trình tách hoặc tinh chế thích hợp bất kỳ như, ví dụ, lọc, chiết, kết tinh, sắc ký cột, sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký lớp dày, hoặc kết hợp các quy trình này. Các minh họa cụ thể của các quy trình tách và phân lập thích hợp có thể có bằng cách tham chiếu đến phần Ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, các quy trình tách hoặc phân lập tương đương khác có thể cũng được sử dụng.

Nếu muốn, các chất đồng phân (R)- và (S)- có thể được phân giải bởi phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ bằng cách tạo ra muối đồng phân không đối quang mà có thể được tách, ví dụ, bằng cách kết tinh; bằng cách tạo ra dẫn xuất đồng phân không đối quang mà có thể được tách, ví dụ, bằng cách kết tinh, sắc ký khí-lỏng hoặc lỏng; phản ứng chọn lọc một chất đồng phân đối ảnh với chất phản ứng đặc hiệu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ oxy hóa hoặc khử enzym, sau đó tách các chất đồng phân đối ảnh đã được hoặc chưa được cải biến; hoặc sắc ký khí-lỏng hoặc lỏng trong môi trường không đối xứng, ví dụ trên nền mang không đối xứng, như silic dioxit với phối tử không đối xứng gắn kết hoặc khi có mặt dung môi không đối xứng. Theo cách khác, các chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp không đối xứng bằng các chất phản ứng, cơ chất, chất xúc tác hoặc dung môi hoạt động quang học, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân đối ảnh thành chất đồng phân lập thể khác bằng phép biến đổi không đối xứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây sẽ mô tả đầy đủ hơn cách thức tạo ra và sử dụng sáng chế đã được mô tả ở trên. Cần hiểu rằng các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi thực sự của sáng chế, mà chỉ được thể hiện nhằm mục đích minh họa. Trong các ví dụ dưới đây và các sơ đồ tổng hợp ở trên, các chữ viết tắt sau đây có nghĩa như sau. Nếu các chữ viết tắt không được định nghĩa, thì thường nó có nghĩa đã được chấp nhận.

aq.	=	Dạng nước
μL	=	Microlit
μM	=	Micromol
NMR	=	cộng hưởng từ hạt nhân
Boc	=	tert-butoxycarbonyl
Br	=	Rộng
Cbz	=	Benzyloxycacbonyl
d	=	Vạch đôi
Δ	=	độ chuyển dịch hóa học
°C	=	Độ C
DCM	=	Diclometan
dd	=	Cặp vạch đôi
DMAP	=	4-(Dimetylamino)pyridin
DMEM	=	Môi trường Eagle được cải biến Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
DMF	=	N,N-dimetylformamit
DMP	=	2,2-dimetoxypropan
DMSO	=	Dimetylsulfoxit
EtOAc	=	etyl axetat
ESI	=	phương pháp ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)

G hoặc g	=	Gram
h hoặc hr	=	Giờ
HCV	=	Virut viêm gan C
HPLC	=	sắc ký lỏng hiệu năng cao
Hz	=	Hertz
IU	=	Đơn vị quốc tế (International Unit)
IC_{50}	=	Nồng độ ức chế ở mức ức chế 50%
J	=	Hằng số kết hợp (thể hiện bằng Hz nếu không có chỉ định nào khác)
LHMDS	=	Lithi bis(trimetylsilyl)amit
M	=	Đa vạch
M	=	Mol
$M+H^+$	=	Phổ khối khối gốc cộng H^+
Mg hoặc mg	=	Milligam
Min	=	phút
mL	=	Mililit
mM	=	Millimol
Mmol	=	Millimol
MS	=	Phổ khối
Nm	=	Nanomol
ppm	=	phần triệu
p-TsOH	=	Axit *p*-toluensulfonic
q.s.	=	Lượng vừa đủ
S	=	Vạch đơn
RT	=	nhiệt độ trong phòng
sat.	=	bão hòa
T	=	Vạch ba
TBS-Cl	=	tert-Butyldimetylsilyl clorua
TFA	=	axit trifloaxetic

Mô tả thiết bị

Phổ ^{1}H NMR được ghi bằng quang phổ kế Varian. Các dịch chuyển hóa học được tính theo phần triệu (đơn vị ppm). Các hằng số kết hợp tính theo đơn vị hec (Hz). Các mẫu tách mô tả các bội biểu kiến và được gọi là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), quint (vạch năm), m (vạch bội) và br (rộng).

Phổ khối (MS) rửa giải phân tích mức thấp được ghi trong nước (Acquity). Các điều kiện dưới đây được dùng được mô tả sau đây.

Thiết bị: Agilent 1200-6100

Phương thức quét: Phun điện dương/âm quét luân phiên

Khoảng quét: 100-1000 amu

Điều kiện LC:

Phân tích LCMS được tiến hành trên HALO C-18, 4,6*50 mm, 2,7 µm, cột C18 ở 45°C. 1,0 uL mẫu được tiêm.

Gradien được dùng là:

Pha động A: nước + 0,1 % thể tích/thể tích axit formic

Pha động B: axetonitril + 0,1 % thể tích/thể tích axit formic

Thời gian	**%A**	**%B**	**Tốc độ dòng**
0,00 phút	95	5	1,8 ml/phút
1,0 phút	5	95	1,8 ml/phút
2,0 phút	5	95	1,8 ml/phút
2,5 min	95	5	1,8 ml/phút

Phát hiện UV được đưa ra bởi tín hiệu hấp phụ tổng cộng ở bước sóng quét 214 nm và 254 nm.

Thiết bị: Shimadzu LCMS-2020

Phương thức quét: Phun điện dương/âm quét luân phiên

Khoảng quét: 100-2000 amu

Điều kiện LC:

Phân tích LCMS được tiến hành trên HALO C-18, 4,6*50 mm, 2,7 µm, cột C18 ở 45°C. 1,0 uL mẫu được tiêm.

Gradien được dùng là:

Pha động A: nước + 0,1 % thể tích/thể tích axit formic

Pha động B: axetonitril + 0,1 % thể tích/thể tích axit formic

Thời gian	**%A**	**%B**	**Tốc độ dòng**
0,00 phút	95	5	1,5 ml/phút
1,0 phút	5	95	1,5 ml/phút
2,0 phút	5	95	1,5 ml/phút
2,5 phút	95	5	1,5 ml/phút
3,0 phút	95	5	1,5 ml/phút

Phát hiện UV được đưa ra bởi tín hiệu hấp phụ tổng cộng ở bước sóng quét 214 nm và 254 nm

Sơ đồ và quy trình thử nghiệm

Các sơ đồ và quy trình dưới đây minh họa cách hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế. Các dung môi và điều kiện phản ứng đưa ra cũng nhằm mục đích minh họa và không dự định giới hạn sáng chế. Hợp chất không không mô tả là có sẵn thương mại hoặc được điều chế sẵn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sử dụng

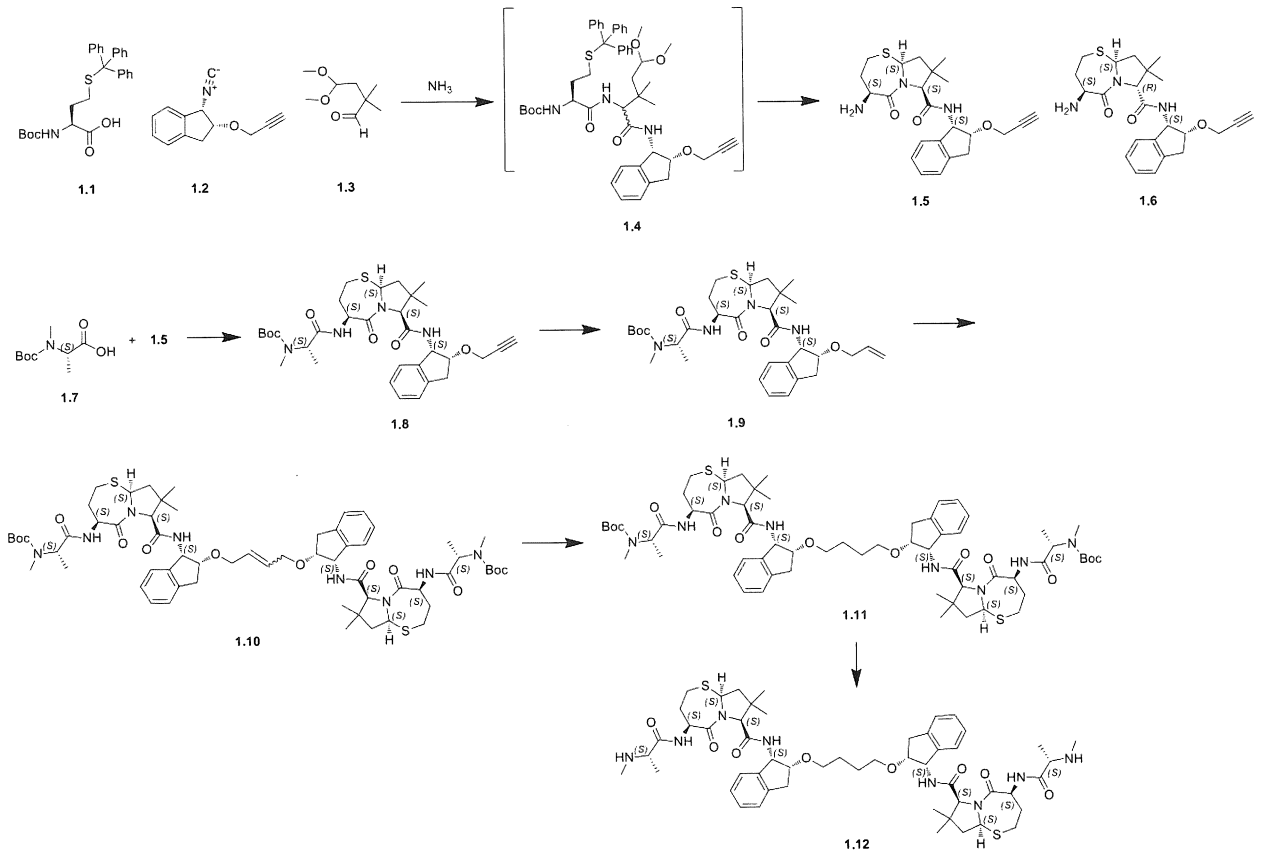
các nguyên liệu khởi đầu có sẵn. Các ví dụ bộc lộ ở đây chỉ nhằm minh họa và không dự định giới hạn hợp chất với phạm vi theo sáng chế.

Các ví dụ bổ sung chứa trong đó được xác định để có cấu hình được thể hiện bởi các phương pháp quang phổ đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp NMR 1D và 2D . Ví dụ, hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (II) hoặc (III) có thể được tổng hợp theo các Sơ đồ 1-6.

Theo một phương án, hợp chất có Công thức 1.12 có thể được điều chế như được thể hiện trên Sơ đồ 1. Hệ vòng hai vòng trong các Công thức 1.5 và 1.6 có thể được tạo ra sử dụng phản ứng Ugi 4 thành phần của axit carboxylic 1.1, isoxyanit 1.2, aldehyt 1.3 và amoniac để thu được dipeptit 1.4 sau đó khử bảo vệ bằng axit và vòng hóa. Các hợp chất có Công thức 1.5 và 1.6 có thể được tổng hợp sử dụng quy trình tổng hợp Ugi không đối xứng với việc bổ sung các chất phản ứng không đối xưng như axit phosphoric không đối xứng (Jian Zhang, et al, Science, 2018, 361, 1087). Isoxyanit (Isoxyanit Chemistry: Application in Synthesis and Material Science, Edited by V. Nenajdenko, Wiley-VCH, 1st Ed) có thể được tổng hợp bằng cách loại nước của formamit sử dụng ví dụ photpho oxyclorua, phosgen, diphosgen, toluensulfonyl clorua, v.v.. Formamit có thể lần lượt được điều chế bằng cách formyl hóa amin bởi etyl format, formic axtic anhydrit được phối trộn, axit formic/carbodiimit, este của axit formic được hoạt hóa. Aldehyt có Công thức 1.3 (M. Vamos, et al, ACS Chem. Biol., 2013, 8, 725-732) có thể được điều chế từ quá trình di-metyl hóa 4,4-dimetoxybutanenitril sau đó khử bằng DIBAL-H. Hợp chất có Công thức 1.8 có thể được điều chế bằng cách liên hợp Boc-N-metyl-L-Ala-OH 1.7 với chất đồng phân không đối quang 1.5 mong muốn sử dụng chất phản ứng liên hợp amit tiêu chuẩn như T3P, HATU, HBTU, EDC/HOBt, TBTU, và tương tự khi có mặt bazơ như bazơ Hunig, N-metyl morpholin và tương tự trong dung môi thích hợp như DMF, DCM, và tương tự. Alkyn trong Công thức 1.8 có thể được khử chọn lọc bằng cách hydrogen hóa khi có mặt chất xúc tác Lindlar, hoặc phương pháp khác để thu được alken có Công thức 1.9. Alken có Công thức 1.9 có thể được dime hóa sử dụng quy trình hoán vị olefin Grubbs để thu được hợp chất có Công thức 1.10. Olefin có Công thức 1.10 có thể được khử sử dụng quá trình hydro hóa khi có mặt

chất xúc tác kim loại như paladi trên cacbon, platin để thu được hợp chất có Công thức 1.11 trong đó các nhóm bảo vệ Boc có thể được loại bỏ trong điều kiện axit như HCl, TFA hoặc tương tự.

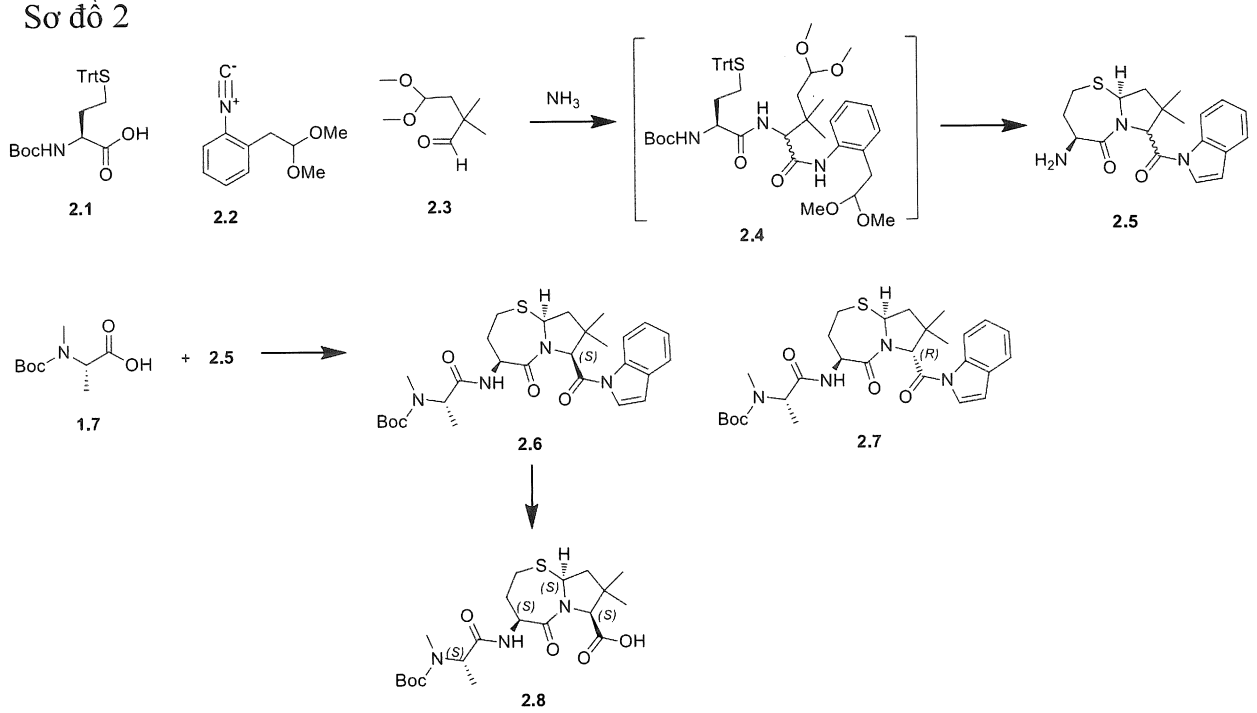
Sơ đồ 1



Theo phương án khác, hợp chất trung gian có Công thức 2.8 có thể được điều chế theo Sơ đồ 2. Hợp chất trung gian 2.8 là hợp chất trung gian đa năng liên quan đến Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III bằng cách liên hợp với các diamin khác nhau mà được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất hai vòng có Công thức 2.5 có thể được điều chế bằng cách sử dụng phản ứng Ugi 4 thành phần của axit 2.1, isoxyanit 2.2, aldehyt 2.3 và amoniac để tạo ra dipeptit có Công thức 2.4. Hợp chất có Công thức 2.5 có thể được điều chế bằng cách cho dipeptit 2.4 phản ứng với axit mà có thể tạo ra cấu trúc vòng hai vòng cũng như indol amit (O. Kreye, et al, SYNLETT, 2007, p 3188-3192). Hợp chất có Công thức 2.6 và 2.7 có thể được điều chế bằng cách liên hợp Boc-N-metyl-L-Ala-OH 1.7 với hợp chất 2.5 sử dụng chất phản

ứng liên hợp amit tiêu chuẩn như T3P, HATU, HBTU, EDC/HOBt, TBTU, và tương tự khi có mặt bazơ như bazơ Hunig, N-metyl morpholin và bazơ tương tự trong dung môi thích hợp như DMF, DCM, và dung môi tương tự. Axit có Công thức 2.8 có thể được điều chế bằng cách thủy phân bazơ của indol amit có Công thức 2.6 khi có mặt natri hydroxit hoặc chất tương tự trong các dung môi như nước, metanol.

Sơ đồ 2

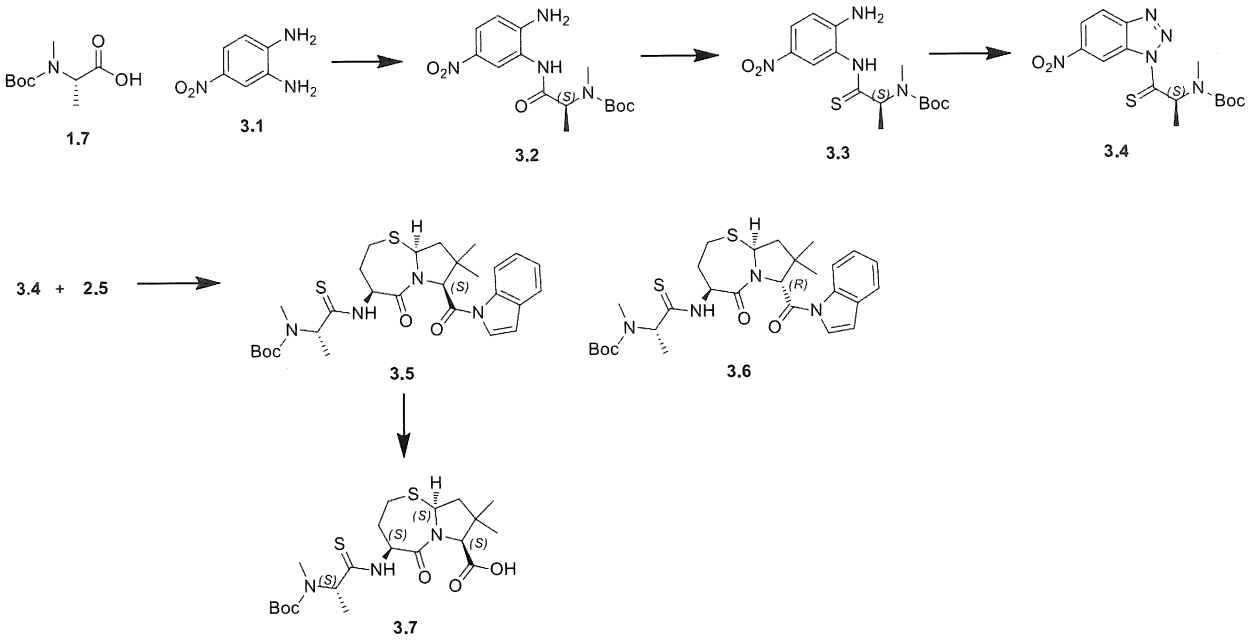


Theo phương án khác, hợp chất trung gian có Công thức 3.7 có thể được điều chế theo Sơ đồ 3. Hợp chất trung gian 3.7 là hợp chất trung gian đa năng đối với hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II hoặc III bằng cách liên hợp với các diamin khác nhau mà đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sơ đồ 3. Chất phản ứng thioamit hóa được hoạt hóa có Công thức 3.4 có thể được điều chế như sau. Liên hợp amit của Boc-N-metyl-L-Ala-OH 1.7 với diamin có Công thức 3.1 sử dụng điều kiện liên hợp anhydrit đã được phối trộn hoặc các điều kiện liên hợp amit khác có thể tạo ra hợp chất có Công thức 3.2. Tiến hành thionat hóa amit 3.2 sử dụng phospho pentasulfua khi có mặt bazơ như natri cacbonat hoặc bazơ tương tự trong dung môi như THF có thể cho thioamit có Công thức 3.3. Chất phản ứng nitrobenzotriazol có Công thức 3.4 có thể được điều chế bằng cách cho thiomamit 3.3

phản ứng với natri nitrit trong axit axetic trong các dung môi như THF và dung môi tương tự (M. Ashraf Shalaby, et al, J. Org. Chem. 1996, 61, p 9045-9048). Hợp chất có các Công thức 3.5 và 3.6 có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng indol amit 2.5 và chất phản ứng thioaxyl hóa được hoạt hóa có Công thức 3.4 khi có mặt bazơ như bazơ Hunig, trietylamin hoặc bazơ tương tự trong các dung môi như DCM, DMF hoặc dung môi tương tự. Chất đồng phân không đối quang đã được tách có Công thức 3.5 có thể được cho phản ứng với nước bazơ như natri hydroxit trong dung môi rượu như metanol để tạo ra hợp chất trung gian có Công thức 3.7.

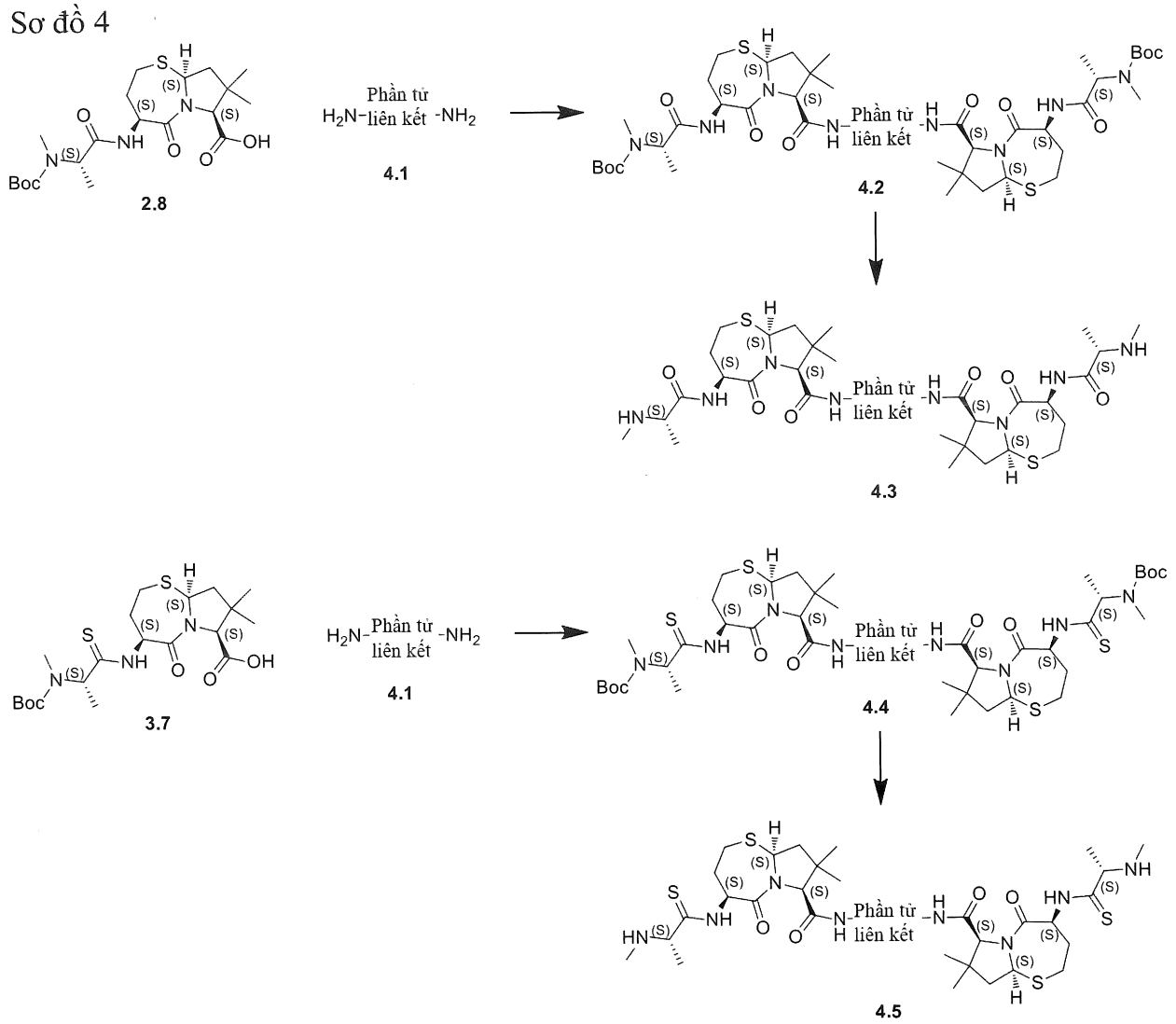
Sơ đồ 3



Theo phương án khác, hợp chất có Công thức 4.3 và 4.5 có thể được điều chế theo Sơ đồ 4. Hợp chất có Công thức 4.2 và 4.4 có thể được điều chế bằng cách liên hợp hợp chất trung gian 2.8 hoặc 3.7 với diamin 4.,1 khi có mặt chất phản ứng liên hợp hoặc thông qua các este được hoạt hóa khi có mặt bazơ như bazơ Hunig, trietylamin hoặc bazơ tương tự và trong các dung môi như DMF, THF, DCM hoặc dung môi tương tự. Việc liên hợp các chất phản ứng như HATU, TBTU, BOP. PyBOP, DEPBT, EDC/HOBt, EEDQ nhưng không chỉ giới hạn ở danh sách này có thể được sử dụng trong các phản ứng liên hợp. Hợp chất có các Công thức 4.3 và 4.5 có thể được điều

chế bằng cách khử bảo vệ Boc của hợp chất 4.2 và 4.4 trong điều kiện axit như HCl, TFA hoặc axit tương tự.

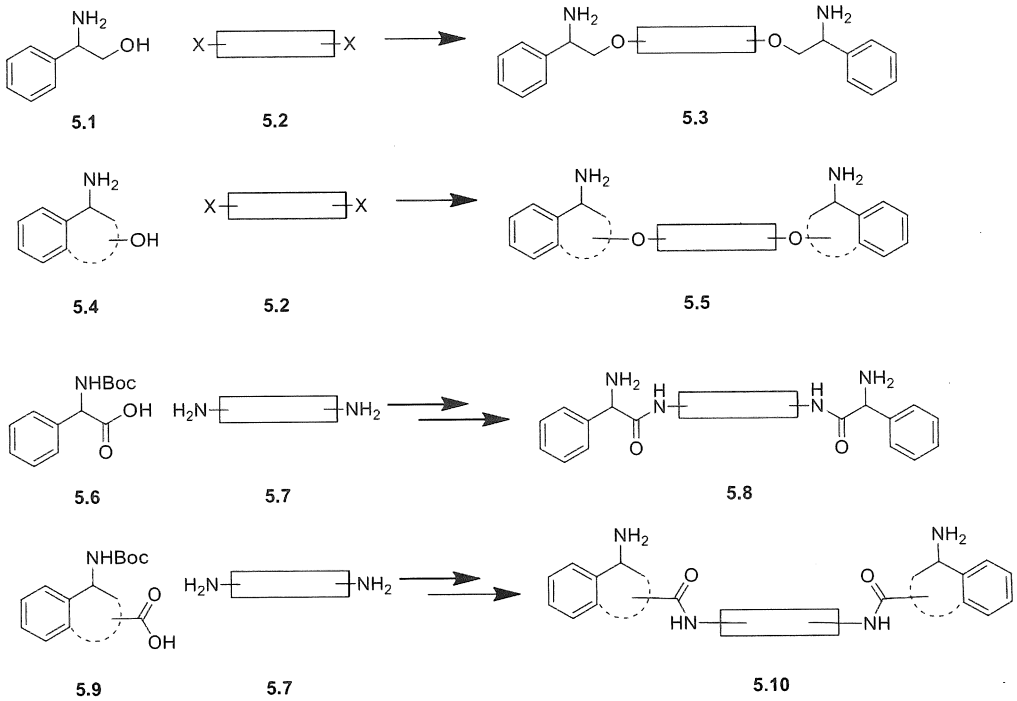
Sơ đồ 4



Các diamin để liên hợp hợp chất trung gian 2.8 và 3.7 là có sẵn từ các nguồn cung cấp thương mại hoặc có thể được tạo ra trong phạm vi kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ khác nhau được minh họa trong Sơ đồ 5 nhưng không chỉ giới hạn ở loại hóa chất hoặc các nhóm chức được sử dụng cho các phần tử liên kết. Các diamin có Công thức 5.3 và 5.5 có thể được điều chế bằng cách bis-alkyl hóa rượu amino 5.1 hoặc 5.4 trong đó X là nhóm dời chuyển như halogenua, tosylat, mesylat hoặc tương tự khi có mặt bazơ như natri hydrua, hoặc bazơ tương tự trong các dung môi như DMF,

THF hoặc tương tự. Hợp chất có Công thức 5.8 và 5.10 có thể được điều chế bằng cách liên hợp được bảo vệ axit amin 5.6 và 5.9 trong các điều kiện liên hợp amit tiếp đó là khử bảo vệ axit.

Sơ đồ 5



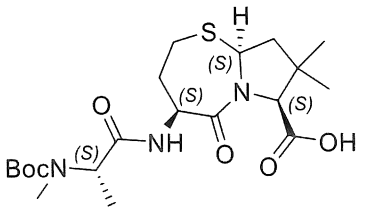
trong đó ô hình chữ nhật ▭ là phần tử liên kết.

Theo phương án khác, các dime có các Công thức 6.7, 6.8, 6.9, 6.10 và 6.11 có thể được điều chế theo Sơ đồ 6. Hợp chất có các Công thức 6.3, 6.4, 6.5 và 6.6 có thể được điều chế bằng cách liên hợp liên kết amit các hợp chất trung gian 2.8 và 3.7 với các amin có các Công thức 6.1 và 6.2 trong đó X và Y là các phần tử liên kết với các nhóm chức ở tận cùng mà có thể được sử dụng cho phản ứng khác. Ví dụ về các nhóm chức nhưng không chỉ giới hạn ở các danh sách sau đây là amin được bảo vệ, axit carboxylic được bảo vệ, thiol được bảo vệ, alkyn, alken, sulfonyl clorua, azit, hydroxyl, halogenua, nitril, izoxyanat. Monome có các Công thức 6.3 và 6.5 có thể được dime hóa để tạo ra dime có các Công thức 6.7 và 6.11, ví dụ khi X chứa aalkyn, alken, amin hoặc các nhóm chức khác mà có thể phản ứng tiếp để tạo ra homodime bằng cách liên hợp alkyn qua trung gian đồng, hoán vị olefin, tạo ra ure hoặc sulfamit. Monome có các Công thức 6.3, 6.4, 6.5 và 6.6 có thể phản ứng với nhau để tạo ra các heterodime có các

Công thức 6.8, 6.9 và 6.10, ví dụ khi X chứa amin và Y chứa axit carboxylic, sulfonyl clorua, izoxyanat mà có thể tạo ra amit, sulfonamit, hoặc ure; hoặc ví dụ khi X là alkyn và Y là azit mà có thể tạo ra triazol; hoặc khi X chứa hydroxy và Y chứa halogen mà có thể tạo ra ete. Các hóa chất không chỉ giới hạn ở danh sách nêu trên mà còn có dạng kết hợp khác đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực.

Hợp chất trung gian I:

Axit (4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic



Bước 1: (*E*)-1-(2-nitrostyryl)pyrolidin

Dung dịch chứa 1-metyl-2-nitrobenzen (50 g, 365mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (200mL) được bổ sung pyrolidin (31,1 g, 438mmol) và 1,1-dimetoxy-*N,N*-dimetylmetanamin (52,2 g, 438mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C. Sau 5 h, nhiệt độ được tăng lên đến 80 °C và được khuấy trong 17 h. Khi được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được phân bố giữa metyl tert-butyl ete (500mL) và nước (1 L). Pha nước được tách ra và được chiết bằng metyl tert-butyl ete (500mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối,được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra (*E*)-1-(2-nitrostyryl)pyrolidin (80 g, thô) ở dạng dầu màu đỏ thẫm. Dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 1-(2,2-dimetoxyetyl)-2-nitrobenzen

Dung dịch chứa (*E*)-1-(2-nitrostyryl)pyrolidin (80 g, thô) trong metanol (600mL) được bổ sung từ từ trimetylclosilan (59,5 g, 550mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu trong 24 h. Đồng thời dung dịch được để nguội tới nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không để thu được phần lắng cặn. Nó được phân bố giữa etyl axetat (500mL) và 5% nước axit xitric (800mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 300mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng 5% nước natri bicacbonat (300mL) tiếp đó là

nước muối. Sản phẩm thô được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra 1-(2,2-dimetoxyetyl)-2-nitrobenzen (79 g, thô) ở dạng dầu màu đỏ thẫm mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 2-(2,2-dimetoxyetyl)anilin

Dung dịch chứa 1-(2,2-dimetoxyetyl)-2-nitrobenzen (79 g, 374,4mmol) trong metanol (1 L) được bổ sung paladi trên cacbon được hoạt hóa (17,6 g). Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hydro ở 50 psi ở nhiệt độ trong phòng trong 17 h. Hỗn hợp được lọc qua diatomit và được rửa bằng metanol. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hoà tan trong metyl tert-butyl ete (500mL) và được lọc. Phần lọc được cô để tạo ra 2-(2,2-dimetoxyetyl)anilin (60 g, 331,5mmol, hiệu suất 88,5%) ở dạng dầu màu đỏ thẫm. Dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 6H), 2,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Bước 4: *N*-(2-(2,2-dimetoxyetyl)phenyl)formamit

Dung dịch chứa 2-(2,2-dimetoxyetyl)anilin (60 g, 331,5mmol) và etyl format (36.8 g, 497,2mmol) trong tetrahydrofuran khô (400mL) được bổ sung từ từ dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M (597mL, 597mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h và sau đó được hồi lưu trong 18 h. Đồng thời amoni clorua bão hòa (200mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 200mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (6:1 thể tích/thể tích)] để cho *N*-(2-(2,2 dimetoxyetyl)phenyl)formamit (58 g, 277,5mmol, hiệu suất 83,7%) ở dạng dầu màu đỏ thẫm.

LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,354 phút, m/z: 209,1 $[M+1]^+$, 231,9 $[M+Na]^+$.

Bước 5: 1-(2,2-dimetoxyetyl)-2-isoxyanobenzen

Dung dịch chứa *N*-(2-(2,2 dimetoxyetyl)phenyl)formamit (58 g, 277,5mmol) trong diclometan (500mL) ở 0 °C được bổ sung trietylamin (143 g, 1415,3mmol) tiếp đó là photpho oxyclorua (63,9 g, 416,3mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 h. Đồng thời nó được rót vào nước natri bicacbonat bão hòa (300mL) và được chiết bằng diclometan (3 × 200mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (20:1 thể tích/thể tích)] để cho 1-(2,2-dimetoxyetyl)-2-isoxyanobenzen (42 g, 218,5mmol, hiệu suất 79,2%) ở dạng dầu màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,57 – 7,27 (m, 4H), 4,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,27 (s, 6H), 3,00 (d, J = 5,6 Hz, 2H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,455 phút, m/z: 192,0 $[M+1]^+$.

Bước 6: <u>4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutannitril</u>

Dung dịch chứa diisopropylamin (89,4mL, 682mmol) trong tetrahydrofuran (1 L) ở -10 °C trong điều kiện nitơ được bổ sung dung dịch *n*-butyl lithi 2,4 M trong hexan (288mL, 682mmol). Sau 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C và dung dịch chứa 4,4-dimetoxybutannitril (40 g, 310mmol) trong tetrahydrofuran (30mL) được bổ sung. Sau 1 h <u>metyl iodua</u> (42,4mL, 682mmol) được bổ sung rất từ từ. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Đồng thời nó được làm nguội bằng nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (3 × 400mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (30:1 thể tích/thể tích)] để cho 4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutannitril (35 g, 223mmol, hiệu suất 71,9%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 4,60 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 6H), 1,83 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H).

Bước 7: <u>4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutanal</u>

Dung dịch chứa 4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutannitril (27 g, 172mmol) trong diclometan (800mL) được bổ sung dung dịch chứa diisobutylnhôm hydrua 1M trong hexan (189mL, 189mmol) từ từ ở -78°C trong 3,5 h. Đồng thời nó được làm ấm đến

nhiệt độ trong phòng và được làm nguội bằng nước amoni clorua bão hòa (400mL) và muối Rochelle (400mL). Pha nước được chiết bằng diclometan (2 × 400mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (400mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (30:1 thể tích/thể tích)] để cho 4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutanal (13 g, 81,1mmol, hiệu suất 47,1%) ở dạng dầu không màu. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,453 phút, m/z: 182,9 (M+Na).

Bước 8: (4*S*,9a*S*)-4-amino-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetylhexahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-5(2H)-on

a. Hỗn hợp chứa *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-trityl-*L*-homoxystein (11,8 g, 24,7mmol), 1-(2,2-dimetoxyetyl)-2-isoxyanobenzen (từ Bước 5) (4,5 g, 23,5mmol), 4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutanal (từ Bước 7) (4,5 g, 28,2mmol) và amoniac 7M trong metanol (10mL) trong 2,2,2-trifloetanol (150mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Đồng thời nó được làm nguội bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M (200mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 150mL). Các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra *tert*-butyl ((2*S*)-1-((1-((2-(2,2-dimetoxyetyl)phenyl)amino)-5,5-dimetoxy-3,3-dimetyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-1-oxo-4-(tritylthio)butan-2-yl)carbamat thô (26 g, thô) ở dạng chất rắn màu nâu. Nó được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ.

b. Tiếp theo bước a, dung dịch chứa *tert*-butyl ((2*S*)-1-((1-((2-(2,2-dimetoxyetyl)phenyl)amino)-5,5-dimetoxy-3,3-dimetyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-1-oxo-4-(tritylthio)butan-2-yl)carbamat thô (26 g, thô) trong diclometan (200mL) được bổ sung từ từ axit trifloroaxetic (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 h. Dung môi được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [diclometan / metanol (25:1 thể tích/thể tích)] để cho (4*S*,9a*S*)-4-amino-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetylhexahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-5(2H)-on (7,5 g, 21,0mmol) ở dạng cát rắn. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,361 phút, m/z: 357,9 $[M+1]^+$.

Bước 9: *tert*-butyl ((*S*)-1-(((4*S*,7*S*,9a*S*)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa (4S,9aS)-4-amino-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetylhexahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-5(2H)-on (14 g, 39,2mmol), *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-metyl-*L*-alanin (8,76 g, 43,1mmol), 1-hydroxybenzotriazol (5,82 g, 43,1mmol) và 4-metylmorpholin (11,88 g, 117,6mmol) trong tetrahydrofuran (400mL) được bổ sung *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (8,27 g, 43,1mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Đồng thời nó được làm nguội bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (300mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 150mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (2:1 thể tích/thể tích đến 1:1 thể tích/thể tích)] để cho tert-butyl ((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (5,2 g, 9,6mmol, hiệu suất 24,5%) ở dạng cát rắn và sản phẩm mong muốn *tert*-butyl ((*S*)-1-(((4*S*,7*S*,9a*S*)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (5,0 g, 9,2mmol, hiệu suất 23,5%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,740 phút, m/z: 564,8 $[M+1]^+$.

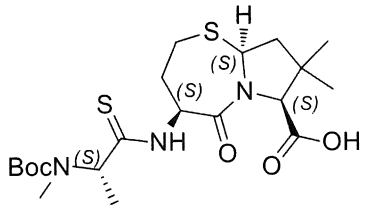
Bước 10: Axit (4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic

Dung dịch chứa *tert*-butyl ((*S*)-1-(((4*S*,7*S*,9a*S*)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (3,9 g, 7,19mmol) trong metanol (60mL) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 1M (60mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h.

Dung môi dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Pha nước còn lại được rửa bằng etyl axetat (50mL) và độ pH của pha nước được điều chỉnh bằng axit xitric đến độ pH = 3. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 × 60mL). Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (1:2 thể tích/thể tích)] để cho axit (4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (2 g, 4,51mmol, hiệu suất 62,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,493 phút, m/z: 443,9 (M+1). *^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 12,57 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,64 – 4,60 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 14,6, 3,0 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,27 (dd, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H), 2,12 – 2,10 (m, 1H), 1,80 (dd, J = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 1,74- 1,68 (m, J = 11,2 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,25 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 10,6 Hz, 6H).*

Hợp chất trung gian II:

Axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8,9a-trimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic



Bước 1: *tert*-butyl (S)-(1-((2-amino-5-nitrophenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa *N*-(tert-butoxycarbonyl)-*N*-metyl-L-alanin (20,3 g, 100mmol) trong tetrahydrofuran khô (1,2 L) được bổ sung 4-metylmorpholin (20,2 g, 200mmol). Hỗn hợp được khuấy ở –20°C trong 10 phút sau đó bổ sung isobutyl carbonocloridat (13,6 g, 100mmol) từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở –15°C trong 2 h và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (1,6 L) và

được rửa lần lượt bằng dung dịch nước dinatri hydro phosphat 1M (1 L), dung dịch nước natri bicacbon ở 5% (1 L) và nước muối (1 L). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra (S)-tert-butyl (1-((2-amino-5-nitrophenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (30 g, 88,7mmol, hiệu suất 88,7%) ở dạng dầu màu đỏ thẫm. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,537 phút, m/z: 360,9 (M+Na).

Bước 2: tert-butyl (S)-(1-((2-amino-5-nitrophenyl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa photpho(V) sulfua (24,4 g, 110mmol) trong tetrahydrofuran khô (1,6 L) được bổ sung natri cacbonat (5,8 g, 55mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng mà sau đó được làm nguội đến 0°C. Tert-butyl (S)-(1-((2-amino-5-nitrophenyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (40 g, 110mmol) được bổ sung vào phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Dung môi được cô trong chân không và được pha loãng bằng etyl axetat (1 L) mà được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbon ở 5% (500mL) và nước muối (500mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra tert-butyl (S)-(1-((2-amino-5-nitrophenyl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (33 g, 93,2mmol, hiệu suất 84,7%) sản phẩm ở dạng chất rắn màu da cam. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,602 phút, m/z: 376,8 (M+Na).

Bước 3: tert-butyl (S)-metyl(1-(6-nitro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-thioxopropan-2-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-((2-amino-5-nitrophenyl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (30 g, 84,6mmol) trong tetrahydrofuran khô (250mL) và axit axetic (250mL) được bổ sung natri nitrit (9 g,130,4mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1,5 h. Nó được rửa lần lượt bằng nước (3 x 500mL), dung dịch nước natri bicacbon ở 5% (2 x 500mL) và nước muối (500mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra tert-butyl (S)-metyl(1-(6-nitro-

1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-thioxopropan-2-yl)carbamat (20 g, 54,8mmol, hiệu suất 64,8%) ở dạng dầu màu nâu mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa (4S,9aS)-4-amino-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetylhexahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-5(2H)-on (15 g, 42mmol) và tert-butyl (S)-metyl(1-(6-nitro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-thioxopropan-2-yl)carbamat (20 g, 54,7mmol) trong diclometan (400mL) được bổ sung trietylamin (8,6 g, 84,6mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (etyl axetat / dầu mỏ ete = 1/15) để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat) (3,0 g, 5,37mmol, hiệu suất 25,5%) ở dạng dầu màu vàng và chất đồng phân không đối quang mong muốn tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (3,9 g, 6,98mmol, hiệu suất 29,4%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,905 phút, m/z: 580,8 (M+Na).

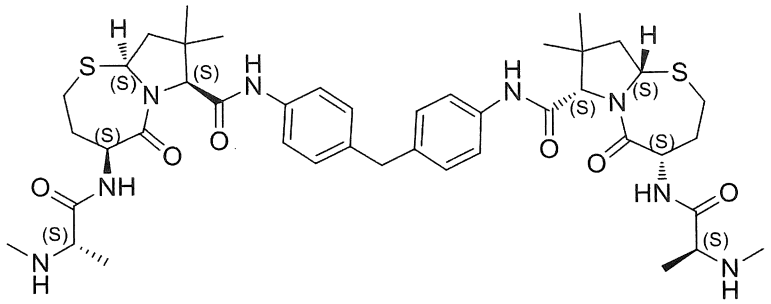
Bước 5: Axit (4S,7S,9aS)-4-(2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)etanthioamido)-8,8,9a-trimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic

Dung dịch chứa tert-butyl (2-(((4S,7S,9aS)-7-(1H-indol-1-carbonyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-2-thioxoetyl)(metyl)carbamat (1,5 g, 2,69mmol) trong metanol được bổ sung từ từ dung dịch nước natri hydroxit 1M (60mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và dung dịch còn

lại được chiết bằng etyl axetat (50mL). Độ pH của lớp nước được điều chỉnh bằng 20% dung dịch nước axit xitric đến độ pH = 4 mà sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra axit (4S,7S,9aS)-4-(2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)etanthioamido)-8,8,9a-trimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (1 g, 21,8mmol, hiệu suất 81%) ở dạng dầu màu nâu. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,632 phút, m/z: 481,8 (M+Na).

Hợp chất của ví dụ 1

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>N, N'-(metylenbis (4,1-phenylen)) diformamit</u>

Dung dịch chứa 4,4'-metylendianilin (5 g, 25,2mmol) trong toluen (40mL) được bổ sung axit formic (4,64 g, 100,8mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 h. Phản ứng được cô. Sản phẩm thô được rửa bằng diclometan và được lọc để thu được sản phẩm mong muốn *N*, *N'*-(metylenbis (4,1-phenylen)) diformamit (4,7 g, 18,5mmol, hiệu suất 73,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,165 phút, m/z: 255,1 $[M+1]^+$.

Bước 2: <u>bis (4-isoxyanophenyl)metan</u>

Dung dịch chứa *N*, *N'*-(metylenbis (4,1-phenylen)) diformamit (4,7 g, 18,5mmol) trong diclometan (150mL) ở 0°C được bổ sung trietylamin (19 g, 188,7mmol) sau đó bổ sung photpho oxyclorua (8,5 g, 55,4mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong

phòng và được khuấy trong 2 h. Phản ứng được rót vào nước natri bicacbonat bão hòa (100mL) và được chiết bằng diclometan (3 × 60mL). Các phần hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [diclometan /metanol (25:1 thể tích/thể tích)] để cho bis (4-isoxyanophenyl) metan (1,6 g, 7,3mmol, hiệu suất 39,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,715 phút, m/z: 218,9 $[M+1]^+$.

Bước 3: (4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

Hỗn hợp chứa *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-trityl-*L*-homoxystein (2,4 g, 5,04mmol), bis(4-isoxyanophenyl)metan (500 mg, 2,29mmol), 4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutanal (954 mg, 5,95mmol) và amoniac 7M trong metanol (2mL, 14mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (10mL) được khuấy ở 80°C trong 30 phút trong các điều kiện vi sóng. Hỗn hợp được làm nguội bằng 1 M nước natri hydroxit (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 15mL). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-((((metylenbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(5,5-dimetoxy-3,3-dimetyl-1-oxopentan-1,2-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxo-4-(tritylthio)butan-1,2-diyl))dicarbamat thô (2,0 g, thô) ở dạng chất rắn màu nâu. Nó được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm bất kỳ. Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-((((metylenbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(5,5-dimetoxy-3,3-dimetyl-1-oxopentan-1,2-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxo-4-(tritylthio)butan-1,2-diyl))dicarbamat thô (2 g, thô) trong diclometan (20mL) được bổ sung từ từ axit trifloroaxetic (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 h. Phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel [diclometan/metanol (6:1 thể tích/thể tích)] để cho (4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (500 mg, 0,74mmol) ở dạng cát rắn. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,263 phút, m/z: 678,8 $[M+1]^+$.

Bước 4: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((metylenbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (550 mg, 0,810mmol), *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-metyl-*L*-alanin (362 mg, 1,782mmol), 1-hydroxybenzotriazol (241 mg, 1,782mmol) và 4-metylmorpholin (491 mg, 4,860mmol) trong tetrahydrofuran (30mL) được bổ sung *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (342 mg, 1,782mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước natri bicacbonat bão hòa (25mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 15mL). Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [diclometan / metanol (25:1 thể tích/thể tích)] thu được sản phẩm không tinh khiết mà được tinh chế tiếp bằng HPLC không đối xứng để cho sản phẩm mong muốn di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((metylenbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (55 mg, 0,052mmol, hiệu suất 6,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,828 phút, m/z: 425 $[(M - 2Boc)+2]^{+}/2$.

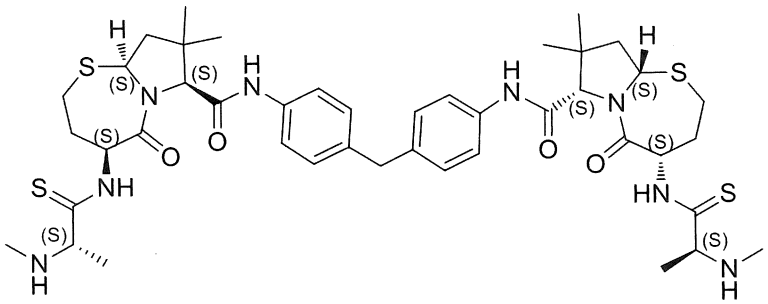
Bước 5: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((metylenbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (55 mg, 0,052mmol) trong diclometan (6mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (1,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 2 h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (43 mg, 0,046mmol, hiệu suất 88,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 10,08 (s, 2H), 9,27-9,24 (m, 2H), 8,87-8,84 (m, 2H), 8,80 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 5,47 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 4,71 (t, J= 9,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,17 (t, J= 12,4 Hz, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 6H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,42 (s, 4H), 1,39 (d, J= 7,2 Hz, 6H), 1,09 (m, 6H), 1,02 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,268 phút, m/z: 848,9 $[M+1]^+$.

Ví dụ 2:

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((metylenbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2diyl))bis (metylcarbamat)</u>

Dung dịch chứa (4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (Ví dụ 1, Bước 3) (260 mg, 0,38mmol) trong diclometan (10mL) ở 0°C được bổ sung trietylamin (116,3 mg, 1,15mmol). Sau 10 phút, dung dịch chứa tert-butyl (S)-metyl(1-(6-nitro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-thioxopropan-2-yl)carbamat (321,9 mg, 0,88mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h nữa. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sirô màu vàng. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat / dầu mỏ ete (1:4 thể tích/thể tích)] để tạo ra màu vàng dầu (200 mg, 0,18mmol) mà được tinh chế tiếp bằng HPLC không đối xứng để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (45 mg, 0,04mmol, hiệu suất 10,9%). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,998 phút, m/z: 980,6 $(M - Boc + 1)^+$.

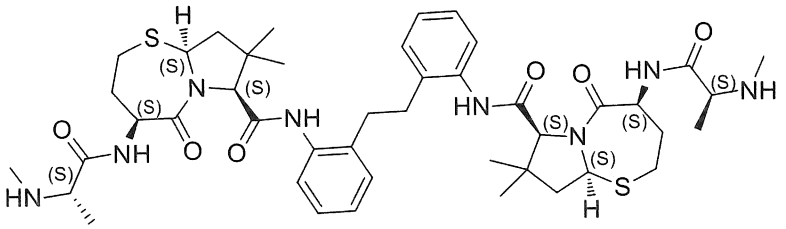
Bước 2: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((metylenbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (45 mg, 0,042mmol) trong dietyl ete (2mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 h. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(metylenbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (22 mg, 0,025mmol, hiệu suất 55%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,08-11,96 (m, 2H), 10,15 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,52 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 5,43 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 5,16-5,08 (m, 2H), 4,29-4,20 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,25-2,21 (m, 4H), 2,00-1,92 (m, 4H), 1,46-

1,43 (m, 6H), 1,11 (m, 6H), 1,02 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,298 phút, m/z: 880,6 $[M+1]^+$.

Ví dụ 3

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: 2,2'-(etan-1,2-diyl)dianilin

Dung dịch chứa 1,2-bis(2-nitrophenyl)etan (9,5 g, 34,9mmol) trong etanol (200mL) được bổ sung paladi trên cacbon được hoạt hóa (1 g). Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hydro (1 at (100 kPa)) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 h. Chất xúc tác được lọc và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích)] để cho 2,2'-(etan-1,2-diyl)dianilin (5 g, 23,6mmol, hiệu suất 67,6%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,336 phút, 212,9 $(M+1)^+$.

Bước 2: N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))diformamit

Dung dịch chứa 2,2'-(etan-1,2-diyl)dianilin (5 g, 23,6mmol) trong toluen (100mL) được bổ sung axit formic (4,3 g, 94,4mmol). Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mà được rửa bằng dầu mỏ ete để tạo ra N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))diformamit (5 g, 18,7mmol, hiệu suất 79,2%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: 1,2-bis(2-isoxyanophenyl)etan

Dung dịch chứa *N,N'*-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))diformamit (2 g, 7,46mmol) trong diclometan 50mL) ở 0°C được bổ sung trietylamin (7,5 g, 74,6mmol) sau đó bổ sung photpho oxyclorua (3,4 g, 22,4mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 h. Sau đó, phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 × 30mL). Các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (4:1 thể tích/thể tích)] để cho 1,2-bis(2-isoxyanophenyl)etan (1,5 g, 6,47mmol, hiệu suất 86,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,763 phút, m/z: 233,0 $[M+1]^+$.

Bước 4: <u>(4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)</u>

Hỗn hợp chứa *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-trityl-*L*-homoxystein (4,1 g, 8,6mmol), bis(4-isoxyanophenyl)metan (1 g, 4,3mmol), 4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutanal (1,45 g, 9,0mmol) và amoniac 7M trong metanol (2,4mL, 16,8mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (20mL) được khuấy ở 80°C trong 30 phút trong các điều kiện vi sóng. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch natri hydroxit 1M (40mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được di-tert-butyl ((2S,2'S)-((((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(5,5-dimetoxy-3,3-dimetyl-1-oxopentan-1,2-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxo-4-(tritylthio)butan-1,2-diyl))dicarbamat thô (4,0 g, thô) ở dạng chất rắn màu nâu. Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-((((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(5,5-dimetoxy-3,3-dimetyl-1-oxopentan-1,2-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxo-4-(tritylthio)butan-1,2-diyl))dicarbamat thô (4 g, thô) trong diclometan (50mL) được bổ sung axit trifloroaxetic (10mL) từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 2 h. Phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel [diclometan/metanol (6:1 thể tích/thể tích)] để cho (4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-

b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (2,3 g, 3,32mmol, hiệu suất 77,2%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,317 phút, m/z: 692,9 $[M+1]^+$.

Bước 5: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (1 g, 1,44mmol), *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-metyl-*L*-alanin (580 mg, 2,88mmol), 1-hydroxybenzotriazol (430 mg, 3,17mmol) và 4-metylmorpholin (580 mg, 5,76mmol) trong tetrahydrofuran (30mL) được bổ sung *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (580 mg, 3,04mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 15mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích)] để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (1,2 g, 1,13mmol, hiệu suất 78,5%) ở dạng chất rắn màu be. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,910 phút, m/z: 431,9 $[(M-2Boc)+2]^+/2$.

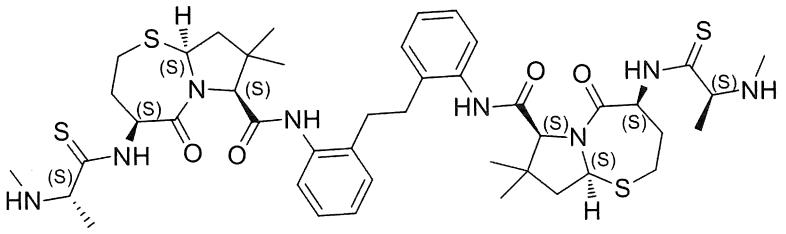
Bước 6: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-

1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (90 mg, 0,085mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Sau đó, hỗn hợp được cô và kết tinh từ ete và metanol để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (15 mg, 0,016mmol, hiệu suất 18,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,51 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 8,83-8,77 (m, 4H), 7,39-7,53 (m, 4H), 7,21-7,12 (m, 4H), 5,50 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 4,74 (t, J= 9,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 6H), 2,48 (m, 6H), 2,26-2,21 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,36 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,14 (m, 6H), 1,12 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,293 phút, m/z: 862,9 $[M+1]^+$.

Ví dụ 4

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)</u>

Dung dịch chứa (4S,4'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(4-amino-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (300 mg, 0,44mmol) trong diclometan (20mL) ở 0°C được bổ sung trietylamin (132 mg, 1,31mmol) và tert-butyl (S)-metyl(1-(6-nitro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-

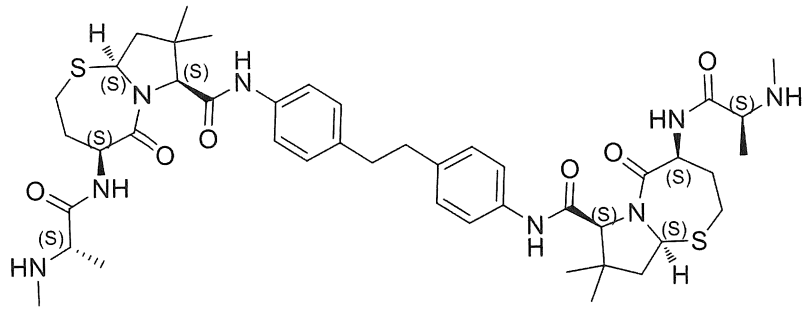
thioxopropan-2-yl)carbamat (400 mg, 1,09mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL) và nước muối (15mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (50 mg, 0,046mmol, hiệu suất 10,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,173 phút, m/z: 1116.6 (M+Na).

Bước 2: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (50 mg, 0,046mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (4mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Hỗn hợp được cô và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(2,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (35 mg, 0,036mmol, hiệu suất 78,3%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 10,85 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 9,59 (s, 2H), 9,49 (s, 2H), 8,59 (s, 2H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,21-7,11 (m, 4H), 5,45 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 5,18 (t, J= 8,2 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,16 (t, J= 12,4 Hz, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,28-2,16 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,14 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,389 phút, m/z: 894,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 5

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) ditrifloaxetat



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

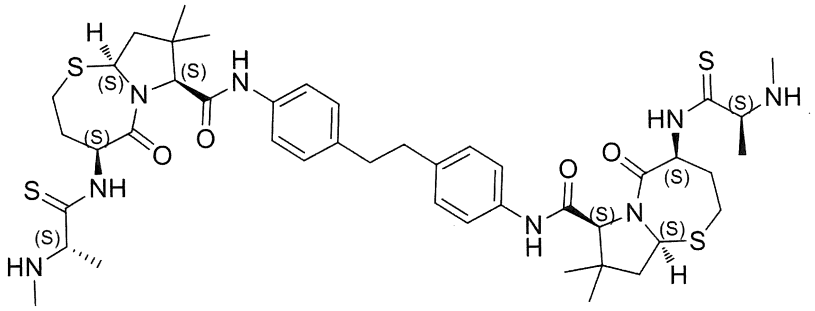
Dung dịch chứa axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7- carboxylic (Hợp chất trung gian I) (230 mg, 0,519mmol) trong 1,2-dicloetan (20mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (EEDQ) (175 mg, 0,709mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (120 mg, 0,930mmol) và 4,4'-(etan-1,2-diyl)dianilin (50 mg, 0,236mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm tiếp đó là tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (2:1 thể tích/thể tích)] để cho sản phẩm mong muốn di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,094mmol, hiệu suất 39,8%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,828 phút, m/z: 432,0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) ditrifloaxetat

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,094mmol) trong metanol (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong metanol (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 h. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) ditrifloaxetat (64 mg, 0,059mmol, hiệu suất 62,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,99 (s, 2H), 8,94 (s, 2H), 8,80-8,78 (m, 4H), 7,50 (d, J= 8,0 Hz, 4H), 7,17 (d, J= 8,0 Hz, 4H), 5,49 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 4,73 (t, J= 9,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,38 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,10 (m, 6H), 1,03 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,284 phút, m/z: 862,9 $[M+1]^+$.

Ví dụ 6

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (141 mg, 0,312mmol) trong 1,2-dicloetan (20mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (EEDQ) (105 mg, 0,423mmol), *N*,*N*-diisopropyletylamin (72 mg, 0,564mmol) và 4,4'-(etan-1,2-diyl)dianilin (30 mg, 0,141mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (2:1 thể tích/thể tích)] tiếp đó là HPLC điều chế để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (60 mg, 0,055mmol, hiệu suất 39,0%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,059 phút.

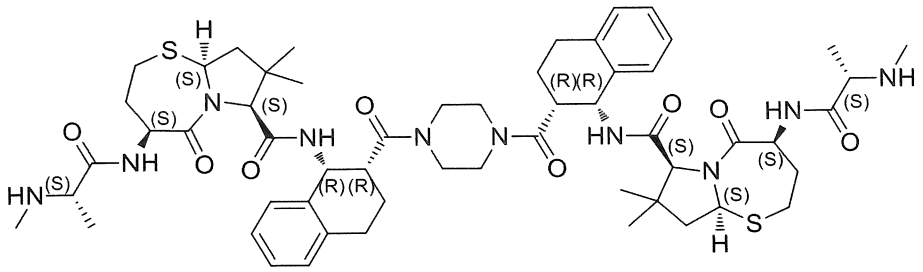
Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-(((etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (70 mg, 0,064mmol) trong metanol (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong metanol (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-(etan-1,2-diylbis(4,1-phenylen))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-

carboxamit) dihydroclorua (43 mg, 0,044mmol, hiệu suất 68,8%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,04 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 10,95 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 10,11-10,10 (m, 2H), 9,80 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (d, J= 8,0 Hz, 4H), 7,15 (d, J= 8,4 Hz, 4H), 5,45 (q, J= 5,6 Hz, 2H), 5,18-5,09 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,26-2,22 (m, 4H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,46-1,43 (m, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,04 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,326 phút, m/z: 895,1 $[M+1]^+$.

Ví dụ 7

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: Axit (1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic

Natri cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit (1R,2R)-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic (1,3 g, 5,71mmol) trong dioxan/nước (1:1 thể tích/thể tích, 100mL) để điều chỉnh độ pH đến 8. Di-tert-butyl dicacbonat (1,62 g, 7,42mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi hoàn thành phản ứng, độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh bằng 20% dung dịch axit xitric đến độ pH 4. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 100mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (3/2 thể tích/thể tích)] để tạo ra axit (1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic (1,3 g, 4,46mmol,

hiệu suất 78,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,519 phút, m/z: 289,9 (M-1).

Bước 2: di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat

Dung dịch chứa axit (1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic (270 mg, 0,90mmol) và piperazin (39,9 mg, 0,46mmol) trong N,N-dimetylformamit (12mL) ở -10 °C được bổ sung từ từ trietylamin (187,5 mg, 1,85mmol) và dietyl xyanophosphonat (226,7 mg, 1,38mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 h. Phản ứng được dừng lại bằng nước đá (50mL) để tạo ra kết tủa mà được lọc và được làm khô để tạo ra di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat (435 mg, 0,69mmol, hiệu suất 68,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,74 phút, m/z: 532,7 $(M - Boc + 1)^+$.

Bước 3: piperazin-1,4-diylbis(((1R,2R)-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metanon) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat (435 mg, 1,0mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung từ từ hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (2mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra thô piperazin-1,4-diylbis(((1R,2R)-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metanon) dihydroclorua (402 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn được sử dụng để phản ứng mà không cần tinh chế tiếp. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,07 phút, m/z: 432,9 $[M+1]^+$.

Bước 4: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-

diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa piperazin-1,4-diylbis(((1R,2R)-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metanon) dihydroclorua (150 mg, 0,297mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian I) (319 mg, 0,68mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (200 mg, 1,02mmol), 1-hydroxybenzotriazol (187 mg, 1,36mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (269 mg, 2,04mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (30mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm không tinh khiết (93 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (64 mg, 0,05mmol, hiệu suất 13,9%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,51 phút, m/z: 1282,6 $(M+1)^+$, 642,5 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

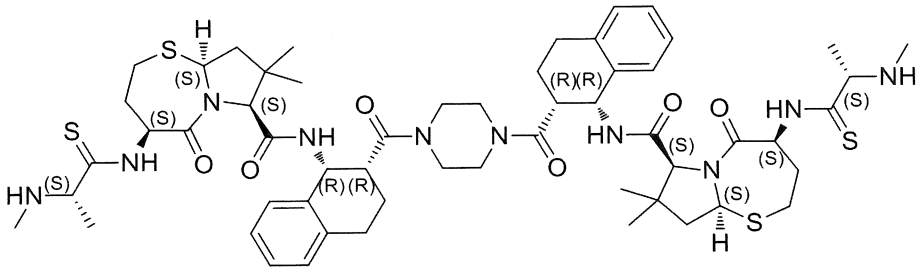
Bước 5: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-

diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (64 mg, 0,05mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (50 mg, 0,043mmol, hiệu suất 84,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,64 (s, 2H), 8,00 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 6H), 5,50-5,45 (m, 2H), 5,40-5,34 (m, 2H), 4,70-4,64 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 6H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 4H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,76 (s, 4H), 2,43 (m, 6H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 6H), 1,03-1,00 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,407 phút, m/z: 1082,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 8

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

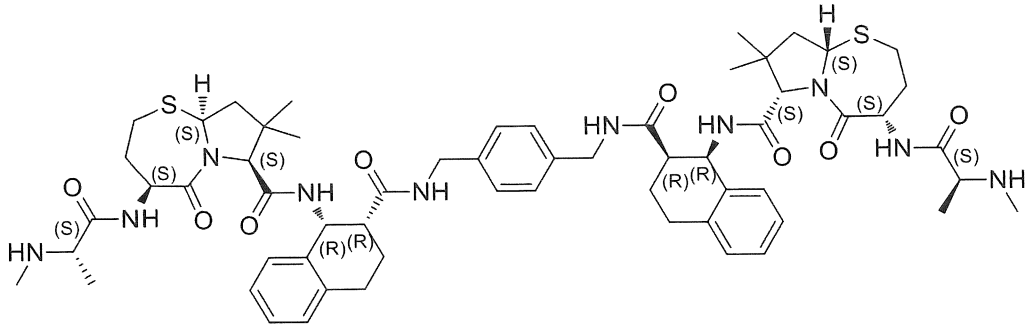
Dung dịch chứa piperazin-1,4-diylbis(((1R,2R)-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metanon) dihydroclorua (Ví dụ 7, Bước 3) (150 mg, 0,297mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (272,8 mg, 0,593mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (170,7 mg, 0,89mmol), 1-hydroxybenzotriazol (160,5 mg, 1,188mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (230,2 mg, 1,782mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (30mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm không tinh khiết (170 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (90 mg, 0,07mmol, hiệu suất 23,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,75 phút, m/z: 1315,6 $[M+1]^+$.

Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (96 mg, 0,073mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(piperazin-1,4-dicarbonyl)bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (60 mg, 0,05mmol, hiệu suất 68,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,12-10,98 (m, 1H), 10,89-10,87 (m, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,44-8,36 (m, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 6H), 5,47-5,41 (m, 2H), 5,36-5,35 (m, 2H), 5,17-5,03 (m, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 4H), 3,60-3,47 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,25-3,09 (m, 4H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,75 (s, 4H), 2,51 (s, 6H), 2,30-2,19 (m, 6H), 2,02 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 6H), 1,04 (s, 6H), 1,00 (s , 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,246 phút, m/z: 1114,4 $[M+1]^+$.

Ví dụ 9

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat

Dung dịch chứa axit (1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic (114 mg, 0,39mmol) và 1,4-phenylendimetanamin (26 mg, 0,19mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) ở -10°C được bổ sung từ từ trietylamin (79 mg, 0,78mmol) và dietyl xyanophosphonat (96 mg, 0,59mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 h. Phản ứng được dừng lại bằng nước đá (50mL) để tạo ra kết tủa mà được lọc và được làm khô để tạo ra di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat (180 mg, 0,26mmol, hiệu suất 67,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,736 phút, m/z: 704,8 (M+Na).

Bước 2: (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat (180 mg, 0,26mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (1mL) từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua (150 mg) ở dạng chất rắn màu trắng.

Chất rắn này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,085 phút, m/z: 482,9 $[M+1]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua (150 mg, 0,27mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian I) (240 mg, 0,54mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (155,3 mg, 0,81mmol), 1-hydroxybenzotriazol (146 mg, 1,08mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (209,3 mg, 1,62mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (30mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (170 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (76 mg, 0,057mmol, hiệu suất 21,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,80 phút, m/z: 566,9 $\{[M-2Boc)=2]/2\}^+$.

Bước 4: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-

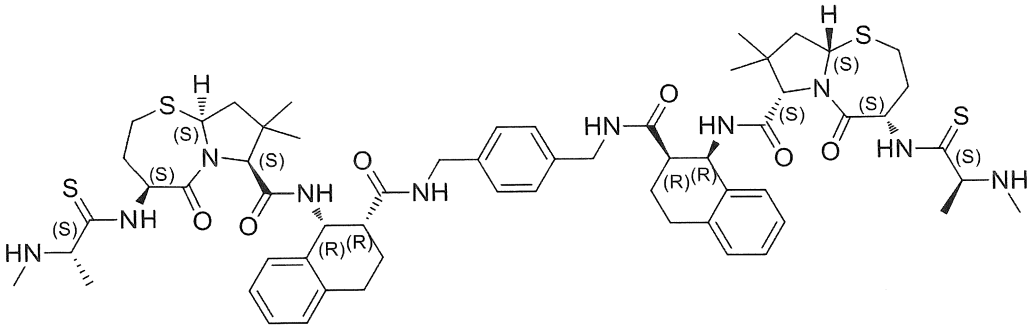
2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (80 mg, 0,06mmol) trong diclometan (6mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (46,2 mg, 0,038mmol, hiệu suất 60,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,24 (s, 2H), 8,86-8,85 (m, 2H), 8,78 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 8,36 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,22 (s, 4H), 7,14-7,12 (m, 4H), 7,09-7,06 (m, 3H), 5,48 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 5,43-5,30 (m, 2H), 4,72-4,67 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,82-2,68 (s, 4H), 2,47 (t, J= 4,4 Hz, 6H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 6H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,38 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,03 (s, 6H), 1,00 (s, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,453 phút, m/z: 1133,7 $(M+1)^+$, 1155,6 $(M+Na)^+$.

Ví dụ 10

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-

(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua (Ví dụ 9, Bước 2) (116 mg, 0,21mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (201 mg, 0,44mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (120 mg, 0,63mmol), 1-hydroxybenzotriazol (113 mg, 0,84mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (279 mg, 2,16mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (30mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm không tinh khiết (110 mg) ở dạng dầu màu vàng mà được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-

diyl))bis(metylcarbamat) (54 mg, 0,039mmol, hiệu suất 18,9%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,614 phút, m/z: 1388 (M+Na).

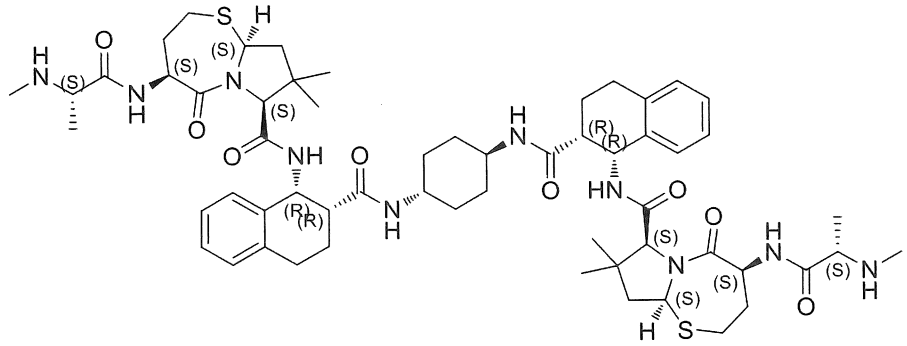
Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (54 mg, 0,04mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến 8~9 bằng natri bicacbonat và được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [diclometan/metanol (8/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (6 mg, 0,005mmol, hiệu suất 13%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,43-8,37 (m, 2H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 4H), 7,15-7,13 (m, 4H), 7,08-7,06 (m, 2H), 5,51-5,46 (m, 2H), 5,40-5,37 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 2H), 4,40-4,34 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 2H), 2,98-2,91 (m, 4H), 2,79-2,69 (m, 4H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,07-1,98 (m, 4H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,22-1,21 (m, 6H), 1,07-1,06 (m, 6H), 1,03-1,02 (m , 6H).

LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,52 phút, 1164,7 $(M+1)^+$.

Ví dụ 11

(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat

Dung dịch chứa axit (1R,2R)-1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylic (250 mg, 0,858mmol) và (1r,4r)-xyclohexan-1,4-diamin (49 mg, 0,429mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) ở -10°C được bổ sung từ từ *N,N*-diisopropyletylamin (221 mg, 1,716mmol) và dietyl xyanophosphonat (210 mg, 1,287mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 h. Phản ứng được dừng lại bằng nước đá (100mL) để tạo ra kết tủa mà được lọc để tạo ra di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat (240 mg, 0,363mmol, hiệu suất 84,6%) ở dạng chất rắn màu da cam. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,724 phút, m/z: 628,8 (M+Na).

Bước 2: (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))dicarbamat (150 mg, 0,23mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (0,5mL) từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua (130 mg, thô) ở dạng sirô màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,122 phút, m/z: 461,1 $[M+1]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa axit (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua (130 mg, 0,24mmol), (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian I) (216,2 mg, 0,49mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (140,1 mg, 0,73mmol), 1-hydroxybenzotriazol (131,7 mg, 0,97mmol) và *N,N*-diisopropyl etylamin (189 mg, 1,46mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (170 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-

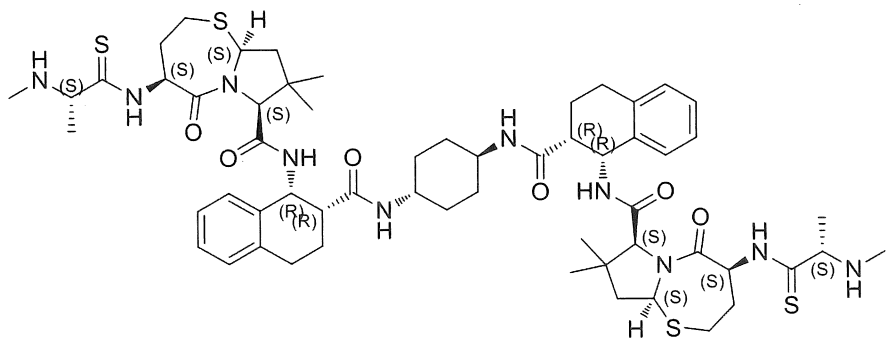
b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (86 mg, 0,06mmol, hiệu suất 26,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,96 phút, m/z: 555,9 $\{[M-2Boc)+2]/2\}^+$.

Bước 4: (4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (80 mg, 0,073mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (62 mg, 0,052mmol, hiệu suất 79,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,29 (s, 1H), 8,89-8,88 (m, 1H), 8,78 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 6H), 5,46 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 5,36-5,33 (m, 2H), 4,71-4,67 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,16 (t, J= 11,8 Hz, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,79-2,64 (m, 6H), 2,48 (s, 6H), 2,19-2,11 (m, 4H), 2,01-1,94 (m, 6H), 1,78-1,68 (m, 6H), 1,40 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,20-1,12 (m, 4H), 1,02 (s, 6H), 1,00 (s, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,280 phút, m/z: 1110,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 12

(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa (1R,1'R,2R,2'R)-N,N'-((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxamit) dihydroclorua (Ví dụ 11, Bước 2) (200 mg, 0,375mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (413 mg, 0,901mmol), *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (216 mg, 1,125mmol), 1-hydroxybenzotriazol (203 mg, 1,5mmol) và N,N-diisopropyletylamin (290 mg, 2,25mmol) trong diclometan (15mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Phản ứng được rót vào nước (15mL) và được chiết bằng diclometan (2 × 10mL). Các pha hữu cơ gom lại được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng TLC điều chế [dầu mỏ ete/etyl axetat (1:2 thể

tích/thể tích)] tiếp đó là HPLC điều chế để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (140 mg, 0,104mmol, hiệu suất 28,0%) ở dạng chất rắn màu be. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,115 phút, m/z: 572,1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^{+}$.

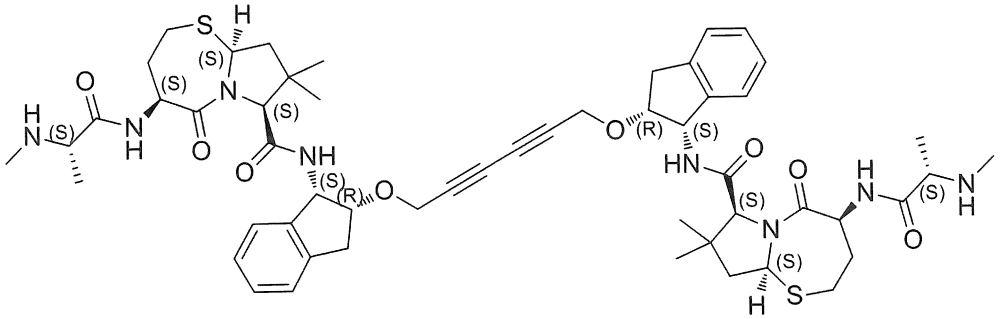
Bước 2: (4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-((((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (140 mg, 0,104mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (0,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, 0,058mmol, hiệu suất 55,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,04-11,00 (m, 2H), 10,91 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,97 (t, J= 8,4 Hz, 2H), 7,76-7,75 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 6H), 5,45-5,33 (m, 4H), 5,15-5,09 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,18 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 6H), 2,48 (s, 6H), 2,33-2,18 (m, 4H), 2,05-1,94 (m, 6H), 1,79-1,74 (m, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,24-1,14 (m, 4H), 1,04-1,03 (m, 6H), 1,00 (m,

6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,242 phút, m/z: 1144,4 $(M+1)^+$, 572,3 $[(M+2)/2]^+$.

Ví dụ 13

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>(1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin</u>

Dung dịch chứa (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (2 g, 13,4mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) ở 0°C được bổ sung từng phần natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (0,59 g, 14,7mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng. 3-bromoprop-1-yn (1,75 g, 14,7mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới 70°C. Nó được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước đá (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (3:2 thể tích/thể tích)] để cho (1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (1,2 g, 6,4mmol, hiệu suất 47,8%) ở dạng dầu màu đen. L*CMS (ES, m/z): 187,1, 188,1 $[M+H]^+$, thời gian lưu 0,942 phút.* ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 4,25 (dd, J = 4,2, 2,4 Hz, 2H), 4,22 – 4,15 (m, 2H), 3,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,93 (qd, J = 16,1, 3,5 Hz, 2H), 1,75 (s, 2H).

Bước 2: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (260 mg, 0,587mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (305 mg, 0,801mmol) và N,N-diisopropyletylamin (138 mg, 1,068mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) được bổ sung (1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (100 mg, 0,534mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích)] và còn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/ dầu mỏ ete (3/2 thể tích/thể tích)] để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (160 mg, 0,261mmol, hiệu suất 48,9%). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,662 phút, m/z: 634,8 (M+Na).

Bước 3: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

a. Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (160 mg, 0,261mmol) và pyridin (124 mg, 1,566mmol) trong axetonitril (7mL) được bổ sung cupric axetat (57 mg, 0,313mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 85°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh, được cô và được pha loãng bằng

etyl axetat (15mL). Nước amoniac (pha loãng 20 lần,15mL) được bổ sung. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 10mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (15mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat / dầu mỏ ete (2/1 thể tích.thể tích)] tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (80 mg, 0,065mmol, hiệu suất 50,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,853 phút, m/z: 511,8 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

b. Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (1,0 g, 1,63mmol) và pyridin (775 mg, 9,79mmol) trong axetonitril (20mL) được bổ sung cupric axetat (366 mg, 1,96mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 85℃ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống, được cô và được pha loãng bằng etyl axetat (100mL). Dung dịch chứa amoniac pha loãng 20 lần (50mL) được bổ sung. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 50mL). Lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối. Được làm khô trên natri sulfat khan và được cô để thu được sản phẩm thô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký trên cột silicagel rửa giải với etyl axetat / dầu mỏ ete = 1/1 để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (800 mg, 0,65mmol, hiệu suất 80,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. L*CMS (ES, m/z): 1222,6, 512,2 $[M/2-Boc+H]^+$, thời gian lưu 1,735 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,24 (ddd, J = 14,9, 8,9, 2,8 Hz, 8H), 5,48 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,38 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz,*

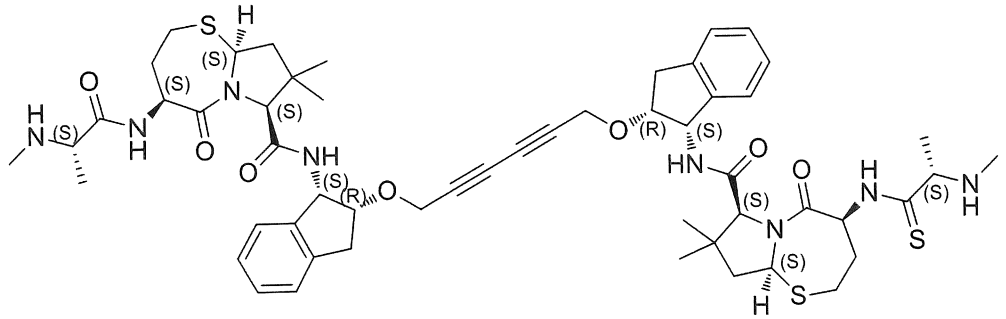
2H), 4,67 – 4,62 (m, 2H), 4,30 (m, 6H), 4,23 (s, 2H), 3,15 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 6H), 1,76 (dt, J = 23,3, 10,1 Hz, 4H), 1,40 (s, 18H), 1,24 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,07 (d, J = 14,9 Hz, 12H).

Bước 4: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (80 mg, 0,065mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (1,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (55 mg, 0,050mmol, hiệu suất 76,9%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,53-9,50 (m, 2H), 8,95-8,91 (m, 2H), 8,88 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 8,00 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,20 (m, 8H), 5,51 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 5,38 (dd, J= 8,6, 5,4 Hz, 2H), 4,76-4,71 (m, 2H), 4,24-4,28 (m, 6H), 4,23 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,47 (t, J= 5,2 Hz, 6H), 2,29-2,14 (m, 4H), 1,87-1,79 (m, 4H), 1,42 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,06 (s , 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,328 phút, m/z: 512,0 $[(M+2)/2]^+$.

Ví dụ 14

(4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



Bước 1: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (500 mg, 1,088mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (621 mg, 1,632mmol) và N,N-diisopropyletylamin (309 mg, 2,393mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) được bổ sung (1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (224 mg, 1,197mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (3:2 thể tích/thể tích)] tiếp đó là TLC điều chế [dầu mỏ ete/etyl axetat (2:3 thể tích/thể tích)] để cho tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (400 mg, 0,636mmol, hiệu suất 58,5%). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,812 phút, m/z: 650,8 (M+Na).

Bước 2: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (390 mg, 0,636mmol), tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (400 mg, 0,636mmol) và pyridin (301 mg, 3,816mmol) trong axetonitril (15mL) được bổ sung cupric axetat (277 mg, 1,526mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 40 phút. Trong khi làm lạnh, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được pha loãng bằng etyl axetat (20mL) và nước amoniac (pha loãng 20 lần, 20mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 15mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế [dầu mỏ ete/etyl axetat (2:3 thể tích/thể tích)] và HPLC điều chế để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (50 mg, 0,040mmol, hiệu suất 6,29%) và di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-

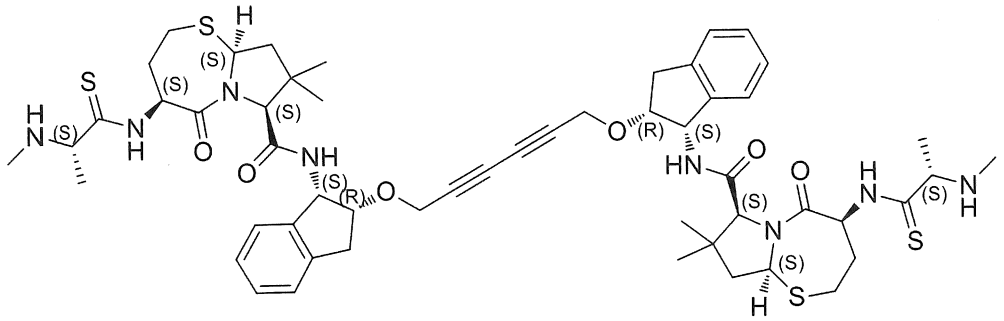
1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (30 mg, 0,024mmol, hiệu suất 3,77%) đều ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: (4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (50 mg, 0,040mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (0,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô và được làm khô để tạo ra (4S,7S,9aS)-N-((1S,2R)-2-((6-(((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua (20 mg, 0,018mmol, hiệu suất 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 11,03-10,93 (m, 2H), 9,74-9,58 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,86-8,84 (m, 2H), 8,65-8,45 (m, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 8H), 5,52-5,43 (m, 2H), 5,40-5,37 (m, 2H), 5,17 (q, J= 6,4 Hz, 1H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,38-4,23 (m, 8H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,33-2,12 (m, 4H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,45 (d, J= 6,4 H, 3H), 1,41 (d, J= 6,8 H, 3H), 1,10-1,06 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,643 phút, m/z: 520,0 $[(M+2)/2]^+$.

Ví dụ 15

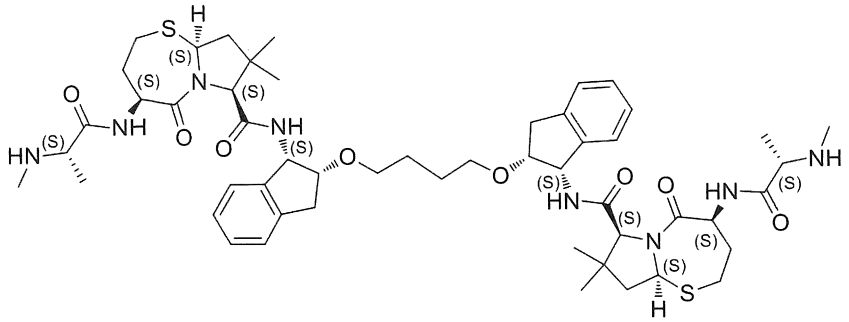
(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (Ví dụ 14, Bước 2) (35 mg, 0,028mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (0,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (12 mg, 0,011mmol, hiệu suất 39,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,00-10,91 (m, 2H), 9,66-9,51 (m, 2H), 8,62-8,44 (m, 2H), 8,08 (dd, J= 13,9, 9,0 Hz, 2H), 7,28-7,18 (m, 8H), 5,46 (q, J= 9,3 Hz, 2H), 5,38 (dd. J= 8,6, 5,4 Hz, 2H), 5,17 (t, J= 10,2 Hz, 2H), 4,38-4,26 (m, 10H), 3,23-3,17 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 6H), 2,50 (s, 6H), 2,33-2,17 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 4H), 1,44 (d, J= 6,4 H, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,08 (s , 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,505 phút, m/z: 1055,6 $[M+1]^+$.

Ví dụ 16

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



Bước 1: (1S,2R)-1-isoxyano-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden

Huyền phù chứa (1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (3,31 g, 17,68mmol) và được gia nhiệt trong etyl format (28,8mL, 354mmol) ở 70°C trong 21 h. Trong khi làm lạnh, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra foramit thô (3,71 g). Huyền phù chứa foramit thô trong diclometan (DCM) (35mL) ở 0°C được bổ sung Et_3N (12,32mL, 88mmol) tiếp đó là $POCl_3$ (2,471mL, 26,5mmol). Sau 2 giờ, sản phẩm thô được rót vào hỗn hợp chứa DCM (150mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (60mL). Pha nước được tách ra và được chiết bằng DCM (50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô. Sản phẩm thô được hấp thụ trên Xelit® và được tinh chế bằng sắc ký silicagel [1-20% EtOAc trong hexan] để tạo ra (1S,2R)-1-isoxyano-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden, 0,15etylaxetat (SOLVAT) (1,88 g, 8,93mmol, hiệu suất 50,5%) ở dạng dầu màu vàng sáng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 2,99 (dd, *J*=16,4, 5,9 Hz, 1 H), 3,11 (dd, *J*=16,0, 6,2 Hz, 1 H), 3,53 (t, *J*=2,3 Hz, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 4,44 (q, *J*=5,6 Hz, 1 H), 5,34 - 5,45 (m, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 3 H), 7,44 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 171,0 $(M-(NC))^+$.

Bước 2: (4S,7S,9aS)-4-amino-8,8-dimetyl-5-oxo-N-((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit và

(4S,7R,9aS)-4-amino-8,8-dimetyl-5-oxo-N-((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

Hỗn hợp chứa N-(tert-butoxycarbonyl)-S-trityl-L-homoxystein (2,05 g, 4,29mmol), (1S,2R)-1-isoxyano-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden, 0,15etylaxetat (SOLVAT) (0,903 g, 4,29mmol), 4,4-dimetoxy-2,2-dimetylbutanal (1,2 g, 7,49mmol) và amoniac, 7 M trong MeOH (1,226mL, 8,58mmol) trong trifloetanol (16mL) được gia nhiệt ở 80°C. Sau 1 giờ, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được pha loãng bằng DCM (100mL) và được rửa bằng 1 N NaOH (15mL). Lớp nước được tách ra và được chiết bằng EtOAc (75mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để tạo ra bọt. Nguyên liệu này được bổ sung diclometan (DCM) (20mL) và TFA (4mL, 51,9mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 35-40°C. Sau 1 giờ, TFA (2mL) được bổ sung vào hỗn hợp và được gia nhiệt trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ RT qua đêm. TFA (2mL) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Sản phẩm thô được hấp thụ trên Xelit® và được tinh chế bằng C18 sử dụng thiết bị ISCO [20-30% Gradien ACN, 0,1% axit formic] để tạo ra 2 phân đoạn. Các phân đoạn đông khô nhanh riêng biệt được pha loãng bằng EtOAc (150mL) và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (25mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô. Hai chất đồng phân không đối quang thu được là - (4S,7S,9aS)-4-amino-8,8-dimetyl-5-oxo-N-((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit (290,1 mg, hiệu suất 15,8%) và (4S,7R,9aS)-4-amino-8,8-dimetyl-5-oxo-N-((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit (283,3 mg, 15,4%) đều được phân lập ở dạng bọt.

Dữ liệu đối với chất đồng phân không đối quang 7S: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,06 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 1,96 - 2,05 (m, 1 H), 2,23 (dd, J=12,9, 7,4 Hz, 1 H), 2,81 (dt, J=11,5, 2,6 Hz, 1 H), 2,96 - 3,17 (m, 3 H), 3,43 (t, J=2,3 Hz, 1 H), 3,68 (d, J=9,8 Hz, 1 H), 4,13 (t, J=2,5 Hz, 2 H), 4,16 - 4,19 (m, 1 H), 4,28 -

4,35 (m, 1 H), 5,27 - 5,43 (m, 2 H), 7,13 - 7,32 (m, 4 H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 428,3 $[M+1]^+$.

Dữ liệu đối với chất đồng phân không đối quang 7R: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,05 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,55 - 1,67 (m, 1 H), 1,69 (d, *J*=13,3 Hz, 1 H), 1,94 (br. s., 1 H), 2,00 - 2,06 (m, 1 H), 2,77 (dt, *J*=11,6, 2,8 Hz, 1 H), 2,97 (dd, *J*=16,4, 3,1 Hz, 1 H), 3,08 (dd, *J*=16,4, 5,5 Hz, 1 H), 3,14 - 3,24 (m, 1 H), 3,39 (t, *J*=2,1 Hz, 1 H), 3,69 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H), 4,16 - 4,23 (m, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 3 H), 5,33 (dd, *J*=8,6, 5,5 Hz, 1 H), 5,48 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,11 - 7,27 (m, 4 H), 8,35 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 428,7 $[M+1]^+$.

Bước 3: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa (4S,7S,9aS)-4-amino-8,8-dimetyl-5-oxo-N-((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit (287 mg, 0,671mmol) và Boc-N-Me-Ala-OH (205 mg, 1,007mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (3mL) ở 0°C được bổ sung Bazơ Hunig (0,586mL, 3,36mmol) tiếp đó là bổ sung từng giọt T3P, 50% khối lượng trong EtOAc (0,699mL, 1,175mmol). Sau 45 phút, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100mL) và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (25mL), sau đó nước muối (25mL), được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô. Sản phẩm thô được hấp thụ trên Xelit® và được tinh chế bằng sắc ký silicagel [20-80% EtOAc trong hexan] để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (314,5 mg, 0,513mmol, hiệu suất 76%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, cloform-*d*) δppm 1,13 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 1,97 - 2,12 (m, 1 H), 2,29 (dd, *J*=13,3, 7,0 Hz, 2 H), 2,50 (br. s., 1 H), 2,77 - 2,84 (m, 4 H), 3,04 - 3,16 (m, 2 H), 3,25 - 3,36 (m, 1 H), 4,10 (dd, *J*=15,6, 2,3 Hz, 1 H), 4,17 (dd, *J*=15,6, 2,3 Hz, 1 H), 4,32 (s,

1 H), 4,49 (q, *J*=5,1 Hz, 1 H), 4,55 (dd, *J*=10,0, 6,1 Hz, 1 H), 5,17 (dd, *J*=9,2, 7,6 Hz, 1 H), 5,54 (dd, *J*=8,2, 5,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 3 H), 7,31 (d, *J*=6,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H); LCMS(ESI) m/z: 613,4 $[M+1]^+$.

Bước 4: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-(alyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Huyền phù chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (51,5 mg, 0,084mmol) và chất xúc tác Lindlar (12,8 mg, 6,01 µmol) được khuấy trong điều kiện hydro (1 at (100 kPa)) trong MeOH (10mL) trong 2,5 giờ. Huyền phù được lọc qua đĩa 0,45 um và phần lọc được hoá hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-(alyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (51,4 mg, 0,071mmol, hiệu suất 85%, độ tinh khiết 85%) ở dạng màng. LCMS(ESI) m/z: 615,4, 617,6 (M+1) hỗn hợp chứa olefin và O-propyl (tỷ lệ 85:15 bởi proton NMR).

Bước 5: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(((E/Z)-but-2-ene-1,4-diyl)bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-(alyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (51,4 mg, 0,084mmol) và chất xúc tác Grubbs™ thế hệ 2 (6,39 mg, 7,52 µmol) được khuấy trong diclometan (DCM) (350 µl) ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện nitơ. Sau 1 ngày, mẻ thứ hai chứa chất xúc tác

Grubbs™ thế hệ 2 (6,39 mg, 7,52 μmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau 4 ngày, hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [20-100% EtOAc trong hexan] để tạo ra sản phẩm cộng ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân cis và trans (10,9 mg, 21,8%). LCMS(ESI) m/z: 1199,7 (M-1).

Bước 6: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Huyền phù chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(((E/Z)-but-2-ene-1,4-diyl)bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (13 mg, 10,82 μmol) và paladi, 10% khối lượng trên cacbon được hoạt hóa, Degussa loại E101 (1,151 mg, 1,082 μmol) được khuấy trong điều kiện hydro (1 at (100 kPa)) trong metanol (4mL). Sau 1 ngày, hỗn hợp được lọc qua đĩa 0,45um và đưa lại vào điều kiện hydro hóa dưới 30 psi trong MeOH. Mẻ mới chứa Pd/C được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hydro ở 50 psi. Sau 4 ngày, Huyền phù được lọc qua đĩa 0,45 um và dung môi được hoá hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng C18 sử dụng thiết bị ISCO [50-90% gradien ACN, 0,1% axit formic] để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (4,5 mg, 3,74 μmol, hiệu suất 34,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, cloform-*d*) δppm 1,08 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,41 - 1,51 (m, 12 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 1,91 (dd, *J*=13,3, 9,4 Hz, 1 H), 2,13 - 2,29 (m, 2 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,14 (t,

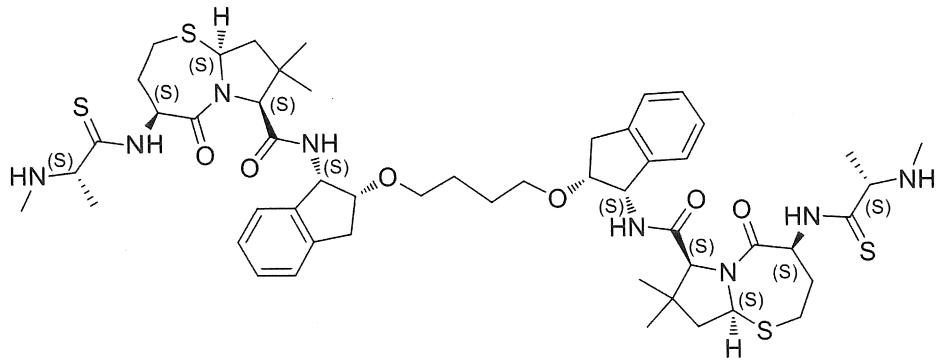
J=12,7 Hz, 1 H), 3,31 - 3,51 (m, 2 H), 4,14 (q, *J*=4,3 Hz, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 4,51 (dd, *J*=10,2, 5,9 Hz, 1 H), 5,12 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H), 5,46 (dd, *J*=8,2, 5,9 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 4 H), 7,29 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 502,4 $\{[(M - 2Boc)+2]/2\}^{+}$.

Bước 7: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (4,5 mg, 3,74 µmol) trong diclometan (DCM) (1mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung hydro clorua (4 M trong 1,4-dioxan) (0,2mL, 0,800mmol). Sau 5 h, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng C18 sử dụng thiết bị ISCO [10-100% Gradien ACN, 0,1% axit formic] để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (2,8 mg, 2,73 µmol, hiệu suất 73,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, cloform-*d*) δppm 1,11 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,29 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,53 (br. s., 2 H), 1,79 - 1,98 (m, 2 H), 2,16 - 2,32 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,72 (dd, *J*=14,8, 2,3 Hz, 1 H), 2,99 (d, *J*=4,7 Hz, 2 H), 3,14 (q, *J*=7,0 Hz, 1 H), 3,24 (t, *J*=12,9 Hz, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 3,50 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 4,18 (q, *J*=4,7 Hz, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 4,59 (dd, *J*=10,1, 7,0 Hz, 1 H), 5,17 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H), 5,45 (dd, *J*=8,4, 5,7 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 8,34 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H); LCMS(ESI) m/z: 1003,5 $[M+1]^{+}$.

Ví dụ 17

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: butan-1,4-diyl bis(4-metylbenzensulfonat)

Dung dịch chứa butan-1,4-diol (2 g, 22,19mmol) và trietylamin (8,98 g, 48,82mmol) trong diclometan (100mL) được bổ sung 4-dimetylaminopyridin (0,54 g, 4,44mmol) tiếp đó là p-tosyl clorua (9,31 g, 48,82mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (3:1 thể tích/thể tích)] để cho butan-1,4-diyl bis(4-metylbenzensulfonat) (4 g, 10,04mmol, hiệu suất 45,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,731 phút, m/z: 420,8 (M+Na).

Bước 2: (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin)

Dung dịch chứa (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (749 mg, 5,02mmol) trong tetrahydrofuran (80mL) ở 0°C được bổ sung từng phần natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (221 mg, 5,52mmol). Hỗn hợp này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau đó, butan-1,4-diyl bis(4-metylbenzensulfonat) (1 g, 2,51mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước đá (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên

natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [diclometan /metanol (10:1 thể tích/thể tích) để cho (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (220 mg, 0,62mmol, hiệu suất 24,7%) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,206 phút, m/z: $(M+1)^+$.

Bước 3: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa axit (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (130 mg, 0,369mmol) và (4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7- carboxylic (Hợp chất trung gian II) (373 mg, 0,812mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (274 mg, 1,107mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (190 mg, 1,476mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] sau đó HPLC điều chế để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (60 mg, 0,049mmol, hiệu suất 13,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,154 phút, m/z: 517,9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

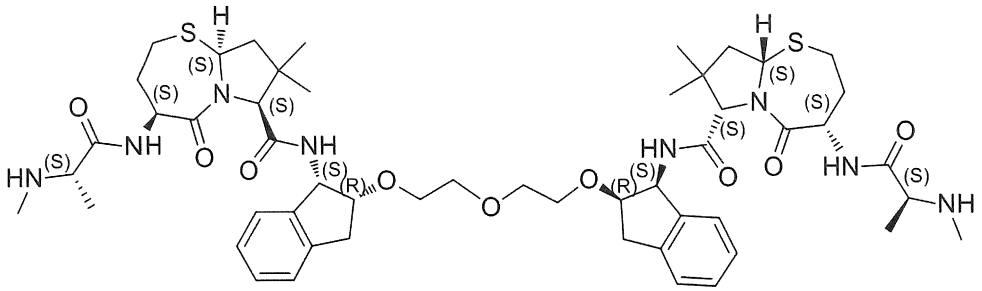
Bước 4: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-

(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (60 mg, 0,049mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (30 mg, 0,027mmol, hiệu suất 57,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,01 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 2H), 7,98-7,93 (m, 2H),7,24-7,20 (m, 8H), 5,46 (q, J= 8,8 Hz, 2H), 5,35-5,32 (m, 2H), 5,19-5,14 (m, 2H), 4,28-4,26 (m, 4H), 4,10-4,09 (m, 2H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,96-2,95 (m, 4H), 2,50 (s, 6H), 2,27-2,13 (m, 4H), 1,94-1,82 (m, 4H), 1,45 (s, 10H), 1,07 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,408 phút, m/z: 518,0 $[(M+2)/2]^+$.

Ví dụ 18

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin)

Dung dịch chứa (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (800 mg, 5,36mmol) trong tetrahydrofuran khô (20mL) được bổ sung từ từ từng phần natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (241 mg, 10,04mmol) ở 0°C trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong30 phút và sau đó oxybis(etan-2,1-diyl) bis(4-metylbenzensulfonat) (1,0 g, 2,44mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu và được khuấy trong 5 h. Hỗn hợp cẩn thận được làm nguội bằng nước (150mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng (diclometan/metanol (8:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (410 mg, 1,11mmol, hiệu suất 53%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,107 phút, m/z: 368,9 $[M+1]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa axit (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (100 mg, 0,27mmol), (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-

oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian 1) (252,8 mg, 0,57mmol), N-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (201,3 mg, 0,81mmol) và N,N-diisopropyl-etylamin (140,3 mg, 1,09mmol) trong 1,2-dicloetan (6mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm (260 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (180 mg, 0,15mmol, hiệu suất 54,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,85 phút, $[1/2(M\text{-}Boc)+H]^+$ = 509,9 {[(M-2Boc)+2]/2}.

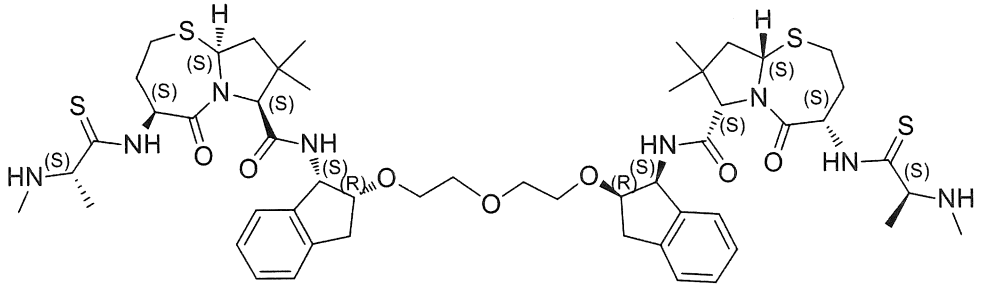
Bước 3: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (180 mg, 0,12mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (128,4 mg, 0,12mmol, hiệu suất 80%) ở

dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,56 (m, 2H), 8,95-8,90 (m, 4H), 7,89 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 8H), 5,51 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 5,34-5,30 (m, 2H), 4,73 (t, J= 8,4 Hz, 2H), 4,22-4,18 (m, 4H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,54-3,53 (m, 4H), 3,46 (s, 4H), 3,19 (t, J= 12,2 Hz, 2H), 2,98-2,90 (s, 6H), 2,46 (s, 6H), 2,24-2,14 (m, 4H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,42-1,40 (m, 6H), 1,06-1,05 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,318 phút, m/z: 1018,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 19

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (100 mg, 0,27mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (262 mg, 0,57mmol), *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (201,3 mg, 0,81mmol) và *N,N*-diisopropyl-etylamin (140,3 mg, 1,09mmol) trong 1,2-dicloetan (6mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản

phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/ dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm (200 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (150 mg, 0,13mmol, 44,1% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,11 phút, m/z: 526,1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

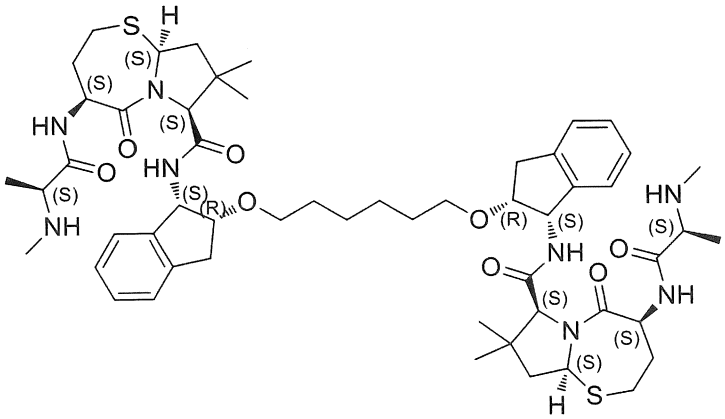
Bước 2: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (150 mg, 0,122mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (80,1 mg, 0,071mmol, hiệu suất 60%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,06-10,93 (m, 2H), 9,76 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,98 (t, J= 10,0 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 8H), 5,46 (q, J= 7,6 Hz, 2H), 5,34-5,31 (m, 2H), 5,19-5,13 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 4H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,54-3,53 (m, 4H), 3,47-3,46 (m, 4H), 3,20 (t, J= 12,2 Hz, 2H), 3,00-2,98 (m, 6H), 2,50(s, 6H), 2,33-2,21 (m, 4H),

1,96-1,82 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 6H), 1,07 (s, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,404 phút, m/z: 1072,7 (M+Na).

Ví dụ 20

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin)

Dung dịch chứa (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (1,35 g, 9,10mmol) trong tetrahydrofuran (80mL) ở 0°C được bổ sung từng phần natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (428 mg, 10,70mmol). Hỗn hợp này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. 1,6-dibromohexan (1 g, 4,12mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước đá (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [etyl axetat/metanol (10:1 thể tích/thể tích)] để cho (170 mg, 0,45mmol, hiệu suất 10,9%) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,284 phút, m/z: 381,0 $[M+1]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-

diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa (1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(hexan-1,6-diylbis(oxy)bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (120 mg, 0,315mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian I) (307 mg, 0,694mmol) trong 1,2-dicloetan (8mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (233 mg, 0,945mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (162 mg, 1,26mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (3/2 thể tích/thể tích)] tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (60 mg, 0,049mmol, hiệu suất 15,6%) ở dạng dầu không màu. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,218 phút, m/z: 515,9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^{+}$.

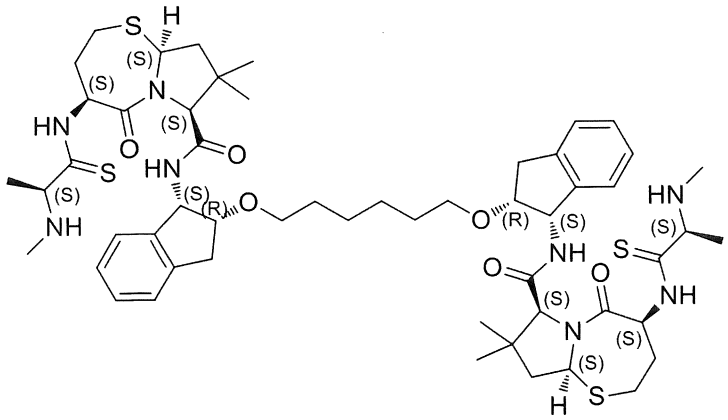
Bước 3: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (60 mg, 0,049mmol) trong metanol (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (4mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm

khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (30 mg, 0,027mmol, hiệu suất 55,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,33 (s, 2H), 8,87-8,85 (m, 4H), 7,91 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 8H), 5,50 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 5,35-5,31 (m, 2H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 4H), 3,19 (t, J= 12,4 Hz, 2H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,24-2,13 (m, 4H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,41-1,39 (m, 10H), 1,08 (m, 6H), 1,05 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,365 phút, m/z: 1030,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 21

(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-*N*,*N*'-((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((*S*)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-*tert*-butyl ((2*S*,2'*S*)-(((4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-((((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa (1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-2,2'-(hexan-1,6-diylbis(oxy)bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (60 mg, 0,158mmol) và axit (4*S*,7*S*,9a*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-

butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (159 mg, 0,347mmol) trong 1,2-dicloetan (5mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (117 mg, 0,474mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (81 mg, 0,632mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat / dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (30 mg, 0,024mmol, hiệu suất 15,2%) ở dạng dầu không màu. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,218 phút, m/z: 532,8 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

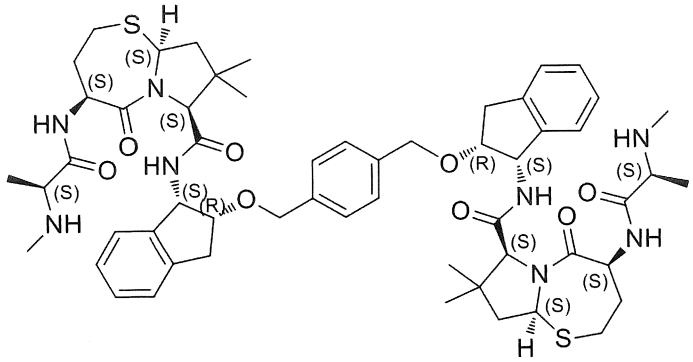
Bước 2: <u>(4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-*N,N'*-((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((*S*)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-*tert*-butyl ((2*S*,2'*S*)-(((4*S*,4'*S*,7*S*,7'*S*,9a*S*,9a'*S*)-((((1*S*,1'*S*,2*R*,2'*R*)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (30 mg, 0,024mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (2mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (13 mg, 0,011mmol, hiệu suất 48,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,02 (d, J= 6,4 Hz,

2H), 10,94 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 9,71 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 8H), 5,46 (q, J= 8,0 Hz, 2H), 5,35-5,32 (m, 2H), 5,21-5,13 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 4H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 6H), 3,23-3,17 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 6H), 2,51 (s, 6H), 2,33-2,23 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 10H), 1,08 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,449 phút, m/z: 532,0 $[(M+2)/2]^+$.

Ví dụ 22

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



Bước 1: <u>(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin)</u>

Dung dịch chứa (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (800 mg, 5,36mmol) trong tetrahydrofuran khô (20mL) ở 0°C được bổ sung từ từ từng phần natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (244 mg, 10,04mmol) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó bổ sung 1,4-bis(bromometyl)benzen (644 mg, 2,43mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu trong 5 h. Hỗn hợp cẩn thận được làm nguội bằng nước (150mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương

pháp sắc ký bản mỏng [diclometan/metanol (7:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (200 mg, 0,53mmol, hiệu suất 22%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,208 phút, m/z: 400,9 $[M+1]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (80 mg, 0,21mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian 1) (198 mg, 0,45mmol), N-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (157,6 mg, 0,64mmol) và N,N-diisopropyl-etylamin (110 mg, 0,85mmol) trong 1,2-dicloetan (5mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/ dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm (110 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (68 mg, 0,045mmol, hiệu suất 26,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,86 phút, m/z: 526,2 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

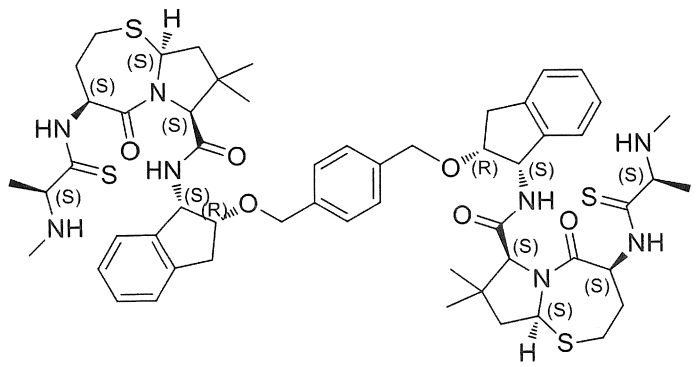
Bước 3: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-

((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (68 mg, 0,055mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được pha loãng bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến 8~9 bằng natri bicacbonat và được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [diclometan/metanol (9/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (38,8 mg, 0,037mmol, hiệu suất 67,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,63-8,62 (m, 2H), 7,98 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,26-7,23 (m, 12H), 5,50 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 5,41-5,37 (m, 2H), 4,67-4,72 (m, 2H), 4,51 (s, 4H), 4,25-4,20 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 6H), 2,74-2,61 (s, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,34-2,19 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,30 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,04 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,397 phút, m/z: 1051,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 23

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



Bước 1: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((4-((((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carbothioamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)metyl)benzyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (80 mg, 0,21mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (205,1 mg, 0,45mmol), N-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (157,6 mg, 0,64mmol) và N,N-diisopropyl-etylamin (110 mg, 0,85mmol) trong 1,2-dicloetan (5mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm (120 mg) ở dạng dầu màu vàng.

Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((1S,2R)-2-((4-((((1S,2R)-1-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carbothioamido)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)oxy)metyl)benzyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (60 mg, 0,047mmol, hiệu suất 22,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,144 phút, m/z: 541,9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^{+}$.

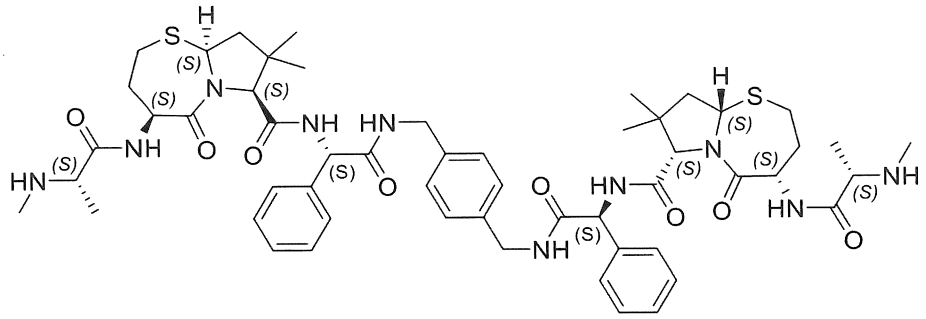
Bước 2: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (60 mg, 0,047mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được pha loãng bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến 8~9 bằng natri bicacbonat và được chiết bằng diclometan (3*20mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [diclometan/metanol (10/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (21,9 mg, 0,020mmol, 42,6% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,98 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,24 (m, 12H), 5,51-5,46

(m, 2H), 5,42-5,39 (m, 2H), 5,11 (d, J= 10,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 4H), 4,29 (d, J= 10,4 Hz, 2H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,31 (s, 4H), 3,17-3,09 (m, 2H), 3,05-2,97 (s, 4H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,26-2,26 (m, 10H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,29-1,28 (m, 6H), 1,06-1,05 (m, 12H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,443 phút, m/z: 1083,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 24

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



Bước 1: Axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylaxetic

Dung dịch chứa axit (S)-2-amino-2-phenylaxetic (3,0 g, 19,8mmol) trong dung dịch natri hydroxit 1M (28mL) được bổ sung dung dịch chứa di-tert-butyl dicacbonat (4,75 g, 21,78mmol) trong rược tert-butylic (16mL). Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và độ pH của dung dịch còn lại được điều chỉnh bằng axit xitric đến 3. Chất rắn được lọc và được làm khô để tạo ra axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylaxetic (4,1 g, 16,3mmol, hiệu suất 82%). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,48 phút, $[M+H]^+$ = 273,9.

Bước 2: di-tert-butyl ((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat

Dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylaxetic (700 mg, 2,78mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) ở -15°C được bổ sung 1,4-phenylendimetanamin (189 mg, 1,39mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL). Sau đó, dietyl xyanophosphonat (680 mg, 4,17mmol) và trietylamin (562 mg, 5,56mmol) được bổ sung lần lượt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (400mL) để tạo ra kết tủa mà được lọc và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra di-tert-butyl ((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat (1,1 g, 1,83mmol, hiệu suất 59,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,56 phút, m/z: 502,7 $[(M-Boc)+1]^+$.

Bước 3: <u>(2S,2'S)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat (1,1 g, 1,83mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2S,2'S)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua (810 mg, thô) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 0,38 phút, m/z: 403,0 $[M+1]^+$.

Bước 4: <u>di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)</u>

Dung dịch chứa (2S,2'S)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua (200 mg, 0,43mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-

butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (379 mg, 0,86mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (246 mg, 1,28mmol), 1-hydroxybenzotriazol (231 mg, 1,71mmol) và *N,N*-diisopropyl etylamin (331 mg, 2,56mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (96 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (67 mg, 0,053mmol, hiệu suất 12,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,55 phút, m/z: 526,5 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$, 1153,4 $(M-Boc+1)^+$.

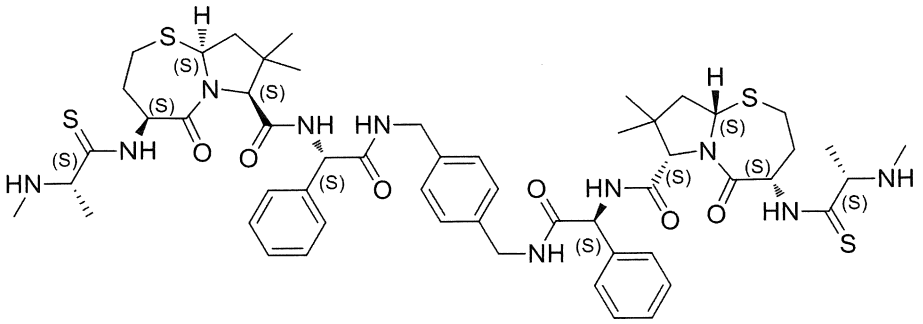
Bước 5: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (67 mg, 0,05mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm

để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được pha loãng bằng nước, độ pH được điều chỉnh đến 8~9 bằng natri bicacbonat và được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [diclometan / metanol (8/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (47,5 mg, 0,045mmol, hiệu suất 84%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,79 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 8,52 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 8,21 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,46-7,44 (m, 4H), 7,38-7,29 (m, 6H), 6,96 (s, 4H), 5,55-5,50 (m, 4H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,23 (s, 6H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,22 (s, 8H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 4H), 1,12 (d, J= 7,2 Hz, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,90 (s, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,248 phút, m/z: 1052,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 25

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-

b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (2S,2'S)-N,N'-(1,4-phenylenbis(metylen))bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua (200 mg, 0,42mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (391 mg, 0,85mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (243 mg, 1,27mmol), 1-hydroxybenzotriazol (228 mg, 1,69mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (327 mg, 2,53mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (96 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (63 mg, 0,049mmol, hiệu suất 11,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,76 phút, m/z: 542,9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$, 1185,6 $(M-Boc+1)^+$.

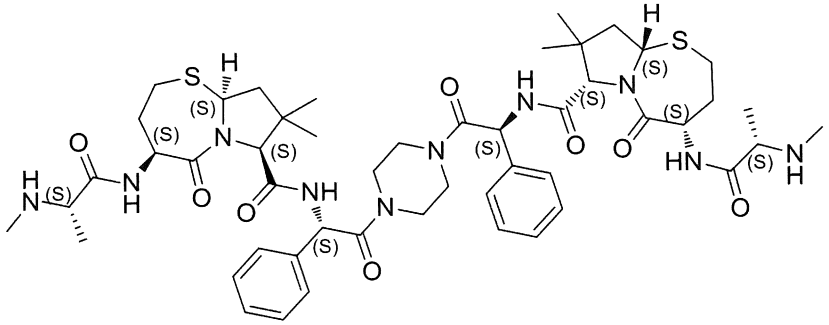
Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1R,1'R,2R,2'R)-(((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-

2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (63 mg, 0,049mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (33,2 mg, 0,029mmol, hiệu suất 57,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,83 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 8,61 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 7,46-7,44 (m, 4H), 7,38-7,29 (m, 6H), 6,95 (s, 4H), 5,56-5,53 (m, 2H), 5,51-5,46 (m, 2H), 5,17-5,13 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 4H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,42 (d, J=4,8 Hz, 6H), 2,34-2,26 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,39 (d, J= 5,4 Hz, 6H), 1,08 (s, 6H), 0,93 (s, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,312 phút, m/z: 1085,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 26

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>di-tert-butyl ((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat</u>

Dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylaxetic (500 mg, 2,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) ở -15°C được bổ sung piperazin (85,6 mg, 1,0mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL), dietyl xyanophosphonat (488 mg, 3,0mmol) và trietylamin (402,7 mg, 4,0mmol) lần lượt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước (300mL) để tạo ra kết tủa mà được lọc và được làm khô để cho di-tert-butyl ((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat (640 mg, 1,2mmol, hiệu suất 58,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,57 phút, m/z: 575,8 (M+Na).

Bước 2: <u>(2S,2'S)-1,1'-(piperazin-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenyletan-1-on) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat (200 mg, 0,32mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra thô (2S,2'S)-1,1'-(piperazin-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenyletan-1-on) dihydroclorua (150 mg) ở dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 0,39 phút, m/z: 352,9 $[M+1]^+$.

Bước 3: <u>di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)</u>

Dung dịch chứa (2S,2'S)-1,1'-(piperazin-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenyletan-1-on) dihydroclorua (300 mg, 0,85mmol),axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (750 mg, 1,69mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (490 mg, 2,56mmol), 1-hydroxybenzotriazol (460 mg,

3,40mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (660 mg, 5,11mmol) trong diclometan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (100mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (170 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (80 mg, 0,067mmol, hiệu suất 13,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,73 phút, m/z: 502,0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$, $[M-Boc+H]^+$ = 1104,8 $(M-Boc+1)^+$.

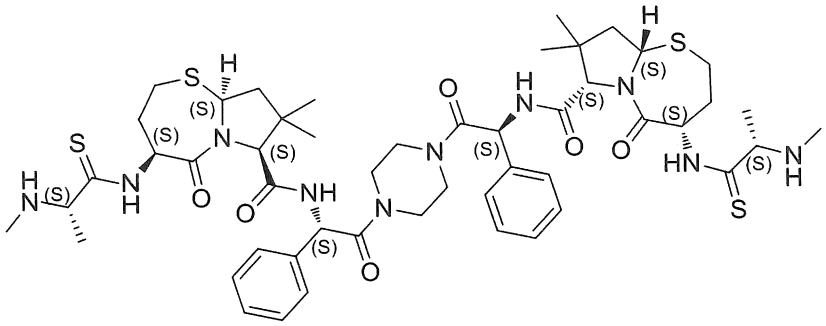
Bước 3: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (80 mg, 0,067mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (36 mg, 0,033mmol, hiệu suất 49,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,56-8,51 (m, 2H), 8,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37-

7,33 (m, 10H), 5,88-5,81 (m, 2H), 5,50 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 4,68 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,55-3,37 (m, 4H), 3,25-3,13 (m, 6H), 2,97-2,90 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 2,18-2,13 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,24 (d, J= 5,6 Hz, 6H), 1,00 (s, 6H), 0,81-0,78 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,368 phút, m/z: 1003,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 27

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)</u>

Dung dịch chứa (2S,2'S)-1,1'-(piperazin-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenyletan-1-on) dihydroclorua (200 mg, 0,47mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (432,2 mg, 0,94mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (270,4 mg, 1,41mmol), 1-hydroxybenzotriazol (254,1 mg, 1,88mmol) và N,N-diisopropyl-etylamin (364,5 mg, 2,82mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (80mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 80mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm

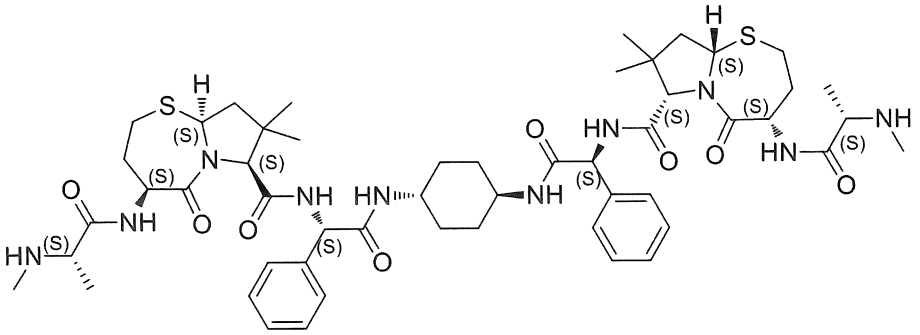
khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (170 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (90 mg, 0,073mmol, hiệu suất 15,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,04 phút, m/z: 641,0 [M+2Na]/2.

Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (90 mg, 0,073mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-piperazin-1,4-diylbis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (52,3 mg, 0,047mmol, hiệu suất 64,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,53 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,41-7,34 (m, 12H), 5,89-5,82 (m, 2H), 5,49-5,43 (m, 2H), 5,14 (t, J= 9,6 Hz, 2H), 4,17-4,09 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,23-3,07 (m, 5H), 3,01-2,96 (m, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,20-2,17 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,40 (t, J= 7,6 Hz, 6H), 1,02 (s, 6H), 0,86-0,82 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,341 phút, m/z: 1035,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 28

(2S)-N-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-{[(S)-phenyl({[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenylaxetamido]xyclohexyl]carbamoyl})metyl]carbamoyl}-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl]-2-(metylamino)propanamit dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((1S,1'S)-(((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat

Dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylaxetic (600 mg, 2,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (20mL) ở –15 °C được bổ sung lần lượt (1r,4r)-xyclohexan-1,4-diamin (136,3 mg, 1,0mmol), dietyl xyanophosphonat (584 mg, 3,0mmol) và trietylamin (483 mg, 4,0mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước (300mL) để tạo ra kết tủa mà được lọc và được làm khô để tạo ra di-tert-butyl ((1S,1'S)-(((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat (640 mg, 1,1mmol, hiệu suất 46,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,61 phút, m/z: 480,8 $(M\text{-}Boc+1)^+$.

Bước 2: (2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((1S,1'S)-(((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))dicarbamat (460 mg, 0,32mmol)

trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 2mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong chân không để tạo ra (2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua (400 mg thô) ở dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 0,37 phút, m/z: 381,0 (M+1).

Bước 3: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

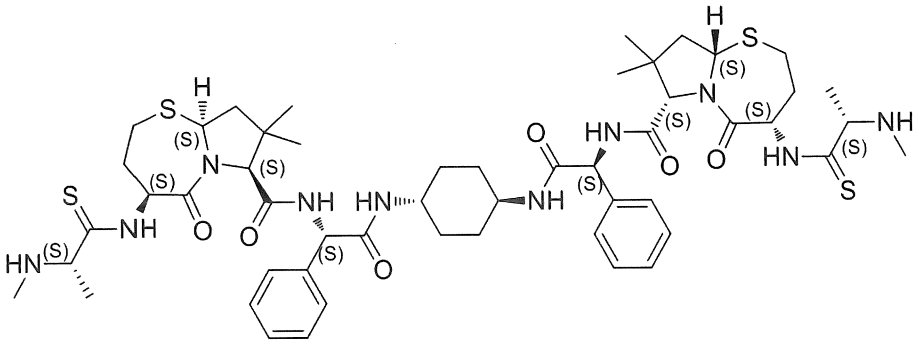
Dung dịch chứa (2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua (200 mg, 0,44mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (387 mg, 0,87mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (239 mg, 1,25mmol), 1-hydroxybenzotriazol (225 mg, 1,67mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (323 mg, 2,50mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (110 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (61 mg, 0,049mmol, hiệu suất 11,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,68 phút, m/z: 1130,7 $(M\text{-}Boc+1)^+$.

Bước 4: (2S)-N-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-{[(S)-phenyl({[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenylaxetamido]xyclohexyl]carbamoyl})metyl]carbamoyl}-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl]-2-(metylamino)propanamit dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (61 mg, 0,05mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho hợp chất nêu ở đề mục (36,6 mg, 0,033mmol, hiệu suất 66,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,25 (s, 2H), 8,91-8,82 (m, 4H), 8,49 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,23 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,40 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,28-7,24 (m, 2H), 5,52 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 5,46 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 3H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,24-2,13 (m, 4H), 1,92-1,69 (m, 6H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,39 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,94 (s, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,404 phút, m/z: 1031,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 29

(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyl-N-[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenylaxetamido]xyclohexyl]axetamit dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (2S,2'S)-N,N'-((1S,4S)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(2-amino-2-phenylaxetamit) dihydroclorua (170 mg, 0,45mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (362 mg, 0,79mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit methiodua (216 mg, 1,13mmol), 1-hydroxybenzotriazol (203 mg, 1,5mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (291 mg, 2,25mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat

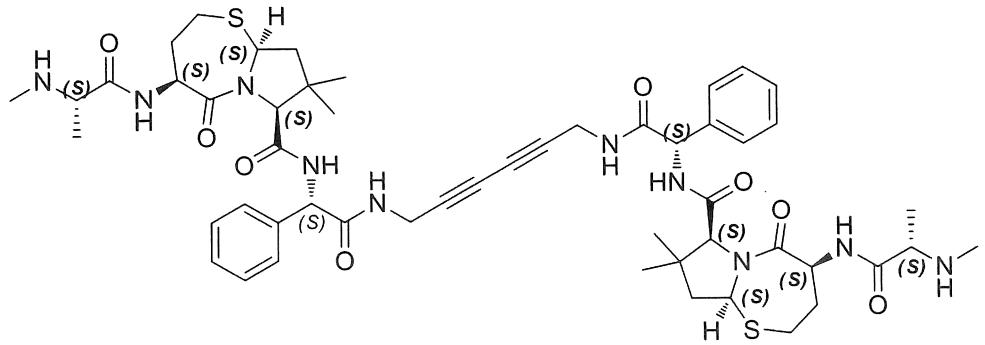
/ dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm (210 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (127 mg, 1,0mmol, hiệu suất 26,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,182 phút, m/z: 532,1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

Bước 2: (2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyl-N-[(1rs,4rs)-4-[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenylaxetamido]xyclohexyl]axetamit dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-(((1R,4R)-xyclohexan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (127 mg, 0,10mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 0,08mmol, hiệu suất 87,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 11,02-10,90 (m, 2H), 9,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,63-8,44 (m, 4H), 8,26 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,40 (m, 4H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 2H), 5,50-5,45 (m, 4H), 5,18-5,12 (m, 2H), 4,27-4,21 (m, 4H), 3,48-3,93 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 4H), 2,48 (s, 6H), 2,33-2,23 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,45-1,43 (m, 6H), 1,07 (s, 8H), 0,92 (s, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,351 phút, m/z: 1063,6 $[M+1]^+$.

Ví dụ 30

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: tert-butyl (S)-(2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamat

Dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylaxetic (600 mg, 2,3mmol) trong diclometan (18mL) được bổ sung prop-2-yn-1-amin (131,5 mg, 2,3mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (1,82 g,4,8mmol) và N,N-diisopropyl-etylamin (925,8 mg,7,2mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước (300mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/3 thể tích/thể tích)] để tạo ra tert-butyl (S)-(2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamat (300 mg thô) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 1,677 phút, m/z: 289 $[M+1]^+$.

Bước 2: (S)-2-amino-2-phenyl-N-(prop-2-yn-1-yl)axetamit hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamat (300 mg, 1,04mmol) trong diclometan (12mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl (S)-(2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamat (300 mg) ở dạng chất rắn màu vàng mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 0,801 phút, m/z: 189 $[M+1]^+$.

Bước 3: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyl-N-(prop-2-yn-1-yl)axetamit hydroclorua (250 mg, 1,1mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) được bổ sung axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-2-oxobutyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian I) (589 mg, 1,3mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (808 mg, 2,1mmol) và N,N-diisopropyl etylamin (412 mg, 3,2mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (300mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 60mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (578 mg, 0,919mmol, hiệu suất 83,5%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 1,794 phút, m/z: 636 (M+Na).

Bước 4: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-dioxo-3,14-diphenyl-2,5,12,15-tetraazahexadeca-7,9-diyn-1,16-dioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-2,1-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-

b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (170 mg,0,27mmol) trong axetonitril (8mL) và pyridin (131,6 mg,1,62mmol) được bổ sung đồng(II) axetat (60,4 mg,0,33mmol).Hỗn hợp thu được được khuấy ở 85°C trong 1 giờ trong điều kiện nitơ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được làm nguội bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (86 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-dioxo-3,14-diphenyl-2,5,12,15-tetraazahexadeca-7,9-diyn-1,16-dioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-2,1-diyl))bis(metylcarbamat) (58 mg, 0,047mmol, hiệu suất 17,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,044 phút, m/z: 1247 (M+Na).

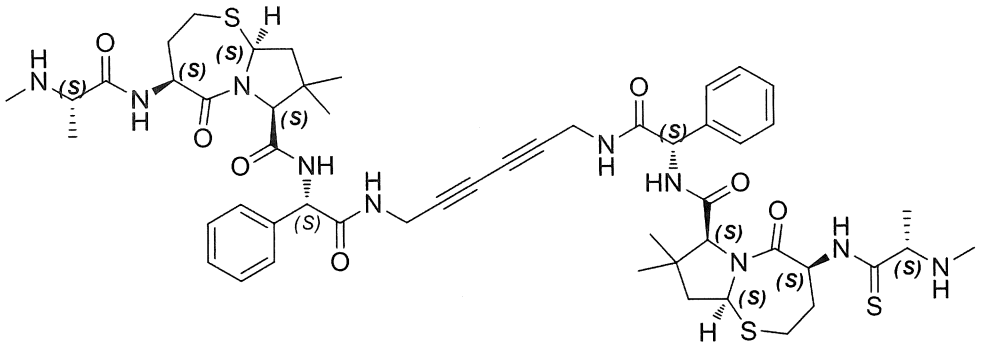
Bước 5: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-dioxo-3,14-diphenyl-2,5,12,15-tetraazahexadeca-7,9-diyn-1,16-dioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-2,1-diyl))bis(metylcarbamat) (38 mg, 0,03mmol) trong diclometan (7mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

dihydroclorua (30 mg, 0,027mmol, hiệu suất 88,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,08-8,81 (m, 8H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,37-7,28 (m, 5H), 5,54-5,47 (m, 4H), 4,76-4,71 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,0 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,24-2,19 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,38 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,91 (s , 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,309 phút, m/z: 1025,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 31

(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua



Bước 1: <u>tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat</u>

Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyl-N-(prop-2-yn-1-yl)axetamit hydroclorua (216 mg, 0,96mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) được bổ sung axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-2-oxobutyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (527 mg, 1,15mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (700 mg, 1,84mmol) và N,N-diisopropyletylamin (356 mg, 2,76mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước (100mL) và được chiết bằng

diclometan (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (500 mg, thô) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,004 phút, m/z: 652 (M+Na).

Bước 2: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat và

di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-dioxo-3,14-diphenyl-2,5,12,15-tetraazahexadeca-7,9-diyn-1,16-dioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-2,1-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (300 mg, 0,5mmol) và tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-2-oxo-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-ylamino)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (308 mg,0,5mmol) trong axetonitril (8mL) và pyridin (232 mg, 2,9mmol) được bổ sung đồng(II) axetat (107 mg, 0,6mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 85°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (50mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần lắng cặn được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (20 mg, 0,016mmol, hiệu suất 3,3%) [LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,100 phút, m/z: 1263 $(M+Na)^+$] và di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-dioxo-3,14-diphenyl-2,5,12,15-tetraazahexadeca-7,9-diyn-1,16-dioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-2,1-diyl))bis(metylcarbamat) (8 mg, 0,006mmol, hiệu suất 1,4%) [LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,367 phút, m/z: 1279 $(M+Na)^+$] ở dạng chất rắn màu trắng. Chất đồng phân không đối quang khác không được thu gom.

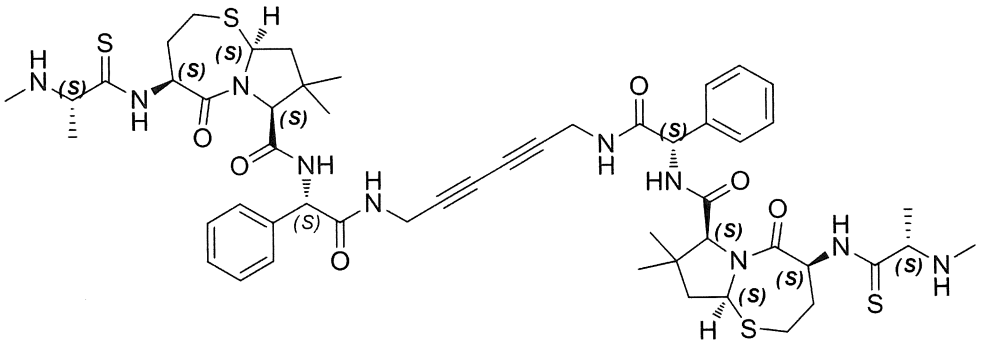
Bước 3: <u>(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (20 mg, 0,016mmol) trong diclometan (8mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 0,5mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-

((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenylaxetamido)hexa-2,4-diyn-1-yl)amino)-2-oxo-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit dihydroclorua (13 mg, 0,012mmol, hiệu suất 72,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,84-8,81 (m, 3H), 8,57-8,48 (m, 4H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 11H), 5,53-5,46 (m, 5H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,69-4,64 (s, 2H), 4,26 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,00 (d, J= 5,2 Hz, 4H), 3,24-3,16 (m, 3H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (d, J= 4,0 Hz, 2H), 1,83-1,69 (m, 6H), 1,24-1,20 (m, 6H), 1,05 (d, J= 8,0 Hz, 6H), 0,92-0,90 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,425 phút, m/z: 1040,6 $[M+1]^+$.

Ví dụ 32

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(azanediyl))bis(2-oxo-1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)dihydroclorua

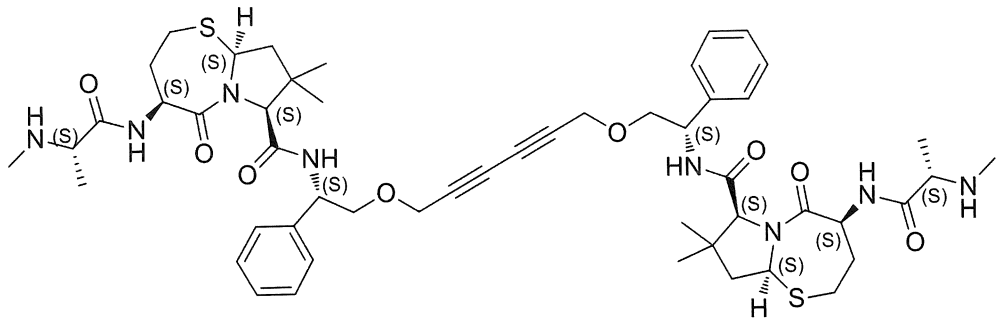


Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-7,7'-((3S,14S)-4,13-dioxo-3,14-diphenyl-2,5,12,15-tetraazahexadeca-7,9-diyn-1,16-dioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-2,1-diyl))bis(metylcarbamat) (Ví dụ 31, Bước 2) (8 mg, 0,006mmol) trong diclometan (8mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong

1,4-dioxan, 0,5mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2 mg, 0,002mmol, hiệu suất 27,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d_4) δ 7,47-7,46 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 6H), 5,58-5,53 (m, 2H), 5,50 (m, 2H), 5,28-5,25 (m, 2H), 4,23 (d, J= 3,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H),2,44 (d, J= 9,6 Hz, 6H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,61 (s, 6H), 0,96 (s, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,546 phút, m/z: 1056.6 $[M+1]^+$.

Ví dụ 33

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>(*S*)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etan-1-amin</u>

Dung dịch chứa (*S*)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (6 g, 43,7mmol) trong tetrahydrofuran khô (200mL) ở 0°C được bổ sung natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (1,9 g, 48,1mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút. 3-bromoprop-1-yne (5,72 g, 48,1mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70 ℃ qua đêm. Trong khi làm lạnh, nước đá (200mL) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 100mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích)] để cho (*S*)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etan-1-amin (2,5 g, 14,3mmol, hiệu suất

32,65%) ở dạng dầu màu da cam. ^{1}H NMR 1 (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,44 – 7,14 (m, 5H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 1,84 (s, 2H).

Bước 2: tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

Dung dịch chứa (S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etan-1-amin (308 mg, 1,76mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (650 mg, 1,47mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (948 mg, 2,49mmol) và N,N-diisopropyl-etylamin (454 mg, 3,52mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (300mL), và được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/5 thể tích/thể tích)] để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (194 mg, 0,32mmol, hiệu suất 22,63%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 1,70 phút, m/z: 601 $[M+1]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (194 mg, 0,32mmol), đồng(II) axetat (70,4 mg, 0,39mmol) và pyridin (50,6 mg, 0,64mmol) trong axetonitril (10mL) được

khuấy ở 85°C trong 1 giờ. Nước amoniac (pha loãng 20 lần) được bổ sung vào hỗn hợp cho đến khi nó chuyển sang màu xanh da trời và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (130 mg). Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để cho di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (70 mg, 0,058mmol) ở dạng bột màu trắng. LCMS (3,0 phút axit formic): Rt = 2,10 phút, m/z: 1199,7 $[M+1]^+$.

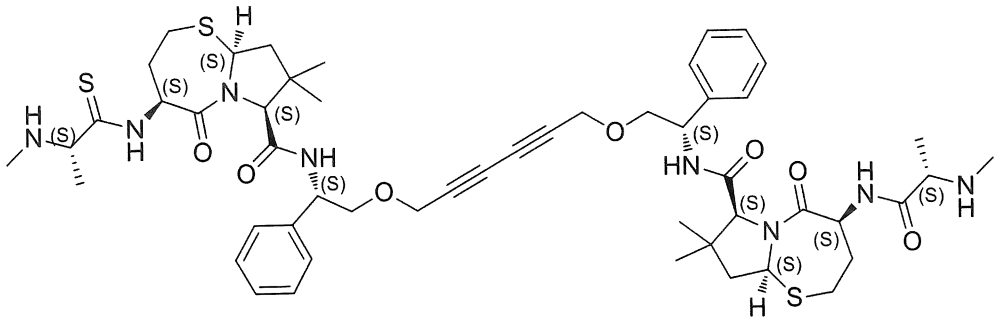
Bước 4: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (70 mg, 0,058mmol) trong diclometan (15mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (50 mg, 0,047mmol, hiệu suất 79,36%) ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,24 (s, 2H), 8,86 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,32 (m, 8H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,47 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,04 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 4,17 (s, 2H),

3,86 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,62 (d, J= 6,0 Hz, 4H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,87 (dd, J= 12,4, 8,8 Hz, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,38 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,01 (s , 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,28 phút, m/z: 999,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 34

(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



Bước 1: <u>tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat</u>

Dung dịch chứa axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (500 mg, 1,088mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (624 mg, 1,64mmol) và N,N-diisopropyletylamin (281 mg, 2,18mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) được bổ sung (S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etan-1-amin (210 mg, 1,20mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký silicagel [dầu mỏ ete/etyl axetat (2:1 thể tích/thể tích)] và TLC điều chế [dầu mỏ ete/etyl axetat (1:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-

b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (400 mg, 0,65mmol, hiệu suất 59,1%). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,988 phút, m/z: 638,8 (M+Na).

Bước 2: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat), tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat và di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((1S,2R)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-thioxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (378 mg, 0,616mmol tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-5-oxo-7-(((S)-1-phenyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etyl)carbamoyl)octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (370 mg, 0,616mmol) và pyridin (292 mg, 3,696mmol) trong axetonitril (15mL) được bổ sung đồng(II) axetat (269 mg, 1,478mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 85 °C trong 40 phút. Phản ứng được cô và được pha loãng bằng etyl axetat (20mL) và nước amoniac (pha loãng 20 lần, 20mL) được bổ sung. Pha nước được tách ra và được chiết bằng etyl axetat (2 × 15mL). Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế [dầu mỏ ete/etyl axetat

(2:3 thể tích/thể tích)] và HPLC điều chế để thu được the mong muốn các sản phẩm di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,083mmol, hiệu suất 13,5%) [LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,914 phút, m/z: 499,8 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$], tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (66 mg, 0,054mmol, hiệu suất 8,77%) [LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,042 phút, m/z: 507,8 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$] và di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (40 mg, 0,032mmol, hiệu suất 5,19%) [LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,186 phút, m/z: 516,1 {[(M-2Boc)+2]/2}$^+$] .

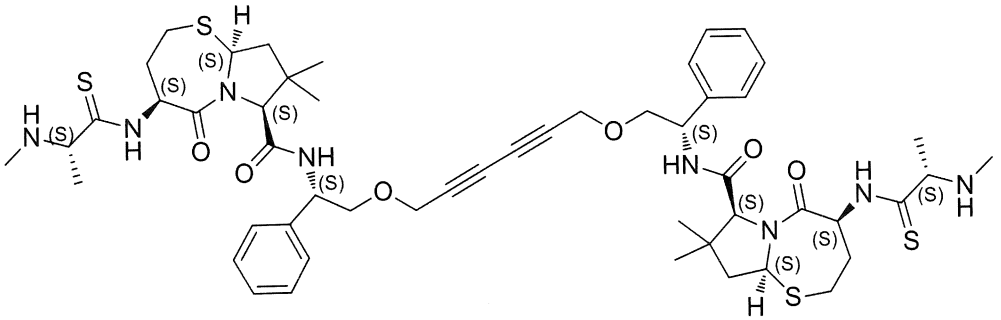
Bước 3: <u>(4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit</u>

Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7S,9aS)-7-(((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (60 mg, 0,049mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro

clorua 4N trong 1,4-dioxan (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế [diclometan/metanol (5:1 thể tích/thể tích)] để cho (4S,7S,9aS)-N-((S)-2-((6-((S)-2-((4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)hexa-2,4-diyn-1-yl)oxy)-1-phenyletyl)-8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit (30 mg, 0,029mmol, hiệu suất 59,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,36-8,33 (m, 1H), 8,29 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 8H), 7,29-7,26 (m, 2H), 5,50-5,44 (m, 2H), 5,11-5,01 (m, 3H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,30 (s, 4H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,62 (d, J= 6,0 Hz, 4H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,16-2,15 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,11 (d, J= 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J= 8,4 Hz, 6H), 1,00 (d, J= 6,8 Hz, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,251 phút, m/z: 1015,4 $[M+1]^+$.

Ví dụ 35

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)

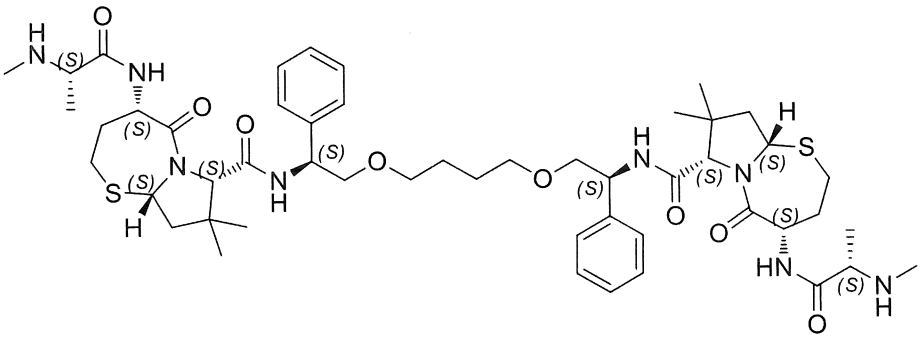


Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadeca-7,9-diynedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (Ví dụ 34, Bước 2) (40 mg, 0,032mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (diclometan/metanol = 5:1) để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexa-2,4-diyn-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) (19 mg, 0,018mmol, hiệu suất 56,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,39-8,36 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 8H), 7,30-7,25 (m, 2H), 5,49-5,44 (m, 2H), 5,11-5,02 (m, 4H), 4,30 (m, 3H), 4,14 (dd, J= 5,6, 3,6 Hz, 1H), 3,62 (d, J= 6,0 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 8H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 4H), 1,26-1,21 (m, 8H), 1,08 (s, 6H), 1,01 (s , 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,314 phút, m/z: 1031,4 $[M+1]^+$.

Ví dụ 36

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>(1S,1'S)-2,2'-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)</u>

Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (1 g, 7,29mmol) trong tetrahydrofuran (80mL) ở 0℃ được bổ sung từ từ natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (321 mg, 8,02mmol). Hỗn hợp này được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. 1,4- Sau đó, dibrombutan (787 mg, 3,65mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới 70°C và được khuấy qua đêm. Trong khi làm lạnh, nước đá (50mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Các lớp hữu cơ gom

lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [diclometan/metanol (10:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm (1S,1'S)-2,2'-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (190 mg, 0,58mmol, hiệu suất 15,9%) ở dạng dầu màu đen. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,162 phút, m/z: 329,0 $[M+1]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-diphenyl-5,10-dioxa-2,13-diazatetradecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

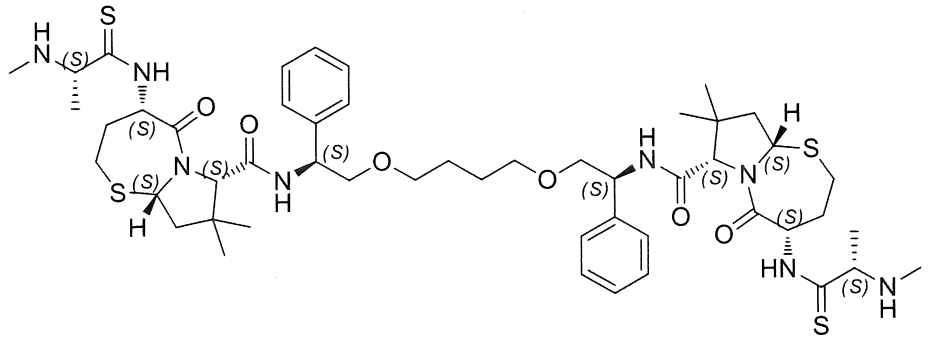
Hỗn hợp chứa (1S,1'S)-2,2'-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (90 mg, 0,274mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian I) (267 mg, 0,603mmol) trong 1,2-dicloetan (12mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (203 mg, 0,822mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (141 mg, 1,096mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-diphenyl-5,10-dioxa-2,13-diazatetradecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (48 mg, 0,041mmol, hiệu suất 14,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,835 phút, m/z: 489,9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

Bước 3: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-diphenyl-5,10-dioxa-2,13-diazatetradecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (48 mg, 0,041mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp được cô và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (34 mg, 0,032mmol, hiệu suất 79,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,81 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 8,34 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 8H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,47 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 4,99 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 4,71 (t, J= 8,4 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,49-3,48 (m, 4H), 3,41-3,29 (m, 4H), 3,16 (t, J= 12,4 Hz, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 4H), 1,39 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,06 (m, 6H), 1,00 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,323 phút, m/z: 978,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 37

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-diphenyl-5,10-dioxa-2,13-diazatetradecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Hỗn hợp chứa (1S,1'S)-2,2'-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (100 mg, 0,304mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (308 mg, 0,670mmol) trong 1,2-dicloetan (12mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (226 mg, 0,912mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (157 mg, 1,216mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng (etyl axetat / dầu mỏ ete = 1/1) tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-diphenyl-5,10-dioxa-2,13-diazatetradecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (55 mg, 0,045mmol, hiệu suất 14,8%) ở dạng dầu không màu. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,044 phút, m/z: 506 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

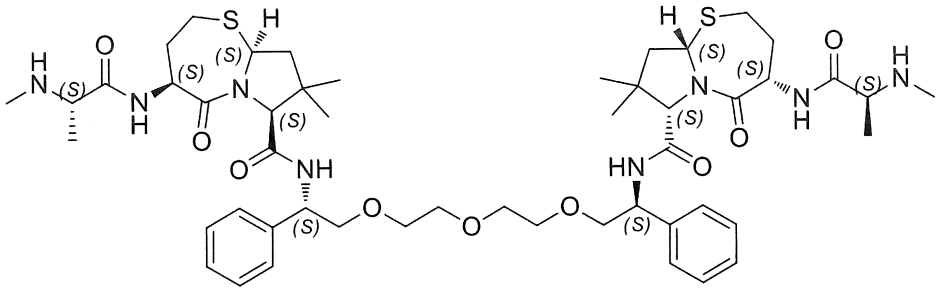
Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,12S)-3,12-diphenyl-5,10-dioxa-2,13-diazatetradecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (55 mg, 0,045mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua 4N trong 1,4-dioxan (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-

N,N'-((1S,1'S)-(butan-1,4-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (35 mg, 0,032mmol, hiệu suất 71,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 10,96 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (t, J= 8,2 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 8H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,42 (q, J= 8,0 Hz, 2H), 5,16-5 .11 (m, 2H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 2H), 4,21-4,20 (m, 2H), 3,49-3,48 (m, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,24-2,21 (m, 4H), 1,93-1,88 (m, 4H), 1,43-1,42 (m, 6H), 1,08 (m, 6H), 1,02 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,326 phút, m/z: 506,0 $[(M+2)/2]^+$.

Ví dụ 38

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>oxybis(etan-2,1-diyl) bis(4-metylbenzensulfonat)</u>

Dung dịch chứa 4-Tosyl clorua (11,86 g, 62,2mmol) và 2,2'-oxybis(etan-1-ol) (3,0 g, 28,30mmol) trong diclometan (200mL) ở 0°C được bổ sung KOH (14,27 g, 25,4mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Nước đá-nước (150mL) được bổ sung vào hỗn hợp tiếp đó là chiết bằng diclometan (3 x 200mL). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được kết tinh từ metanol khan để tạo ra oxybis(etan-2,1-diyl) bis(4-metylbenzensulfonat) (9,3 g, 22,4mmol, 79%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR 1 (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,78 (d, J=8,0 Hz, 4H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 4H), 4,07 – 4,05 (m, 4H), 3,53 – 3,51 (m, 4H), 2,42 (s, 6H); LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,675 phút, m/z: 414,5 $(M+1)^+$, 436,8 $(M+Na)^+$.

Bước 2: (1S,1'S)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)

Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (364,1 mg, 2,65mmol) trong tetrahydrofuran khô (10mL) ở 0°C được bổ sung từng phần huyền phù chứa natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (144,8 mg, 6,03mmol) trong tetrahydrofuran khô (10mL) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Oxybis(etan-2,1-diyl) bis(4-metylbenzensulfonat) (500 mg, 1,21mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (1S,1'S)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (260 mg, 0,76mmol, hiệu suất 62%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,085 phút, m/z: 345,0 $[M+1]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-diphenyl-5,8,11-trioxa-2,14-diazapentadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (150 mg, 0,44mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (405,6 mg, 0,91mmol), *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (323 mg, 1,31mmol) và *N,N*-diisopropyl-etylamin (225,1 mg, 1,74mmol) trong 1,2-dicloetan (8mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (360 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-diphenyl-5,8,11-trioxa-2,14-

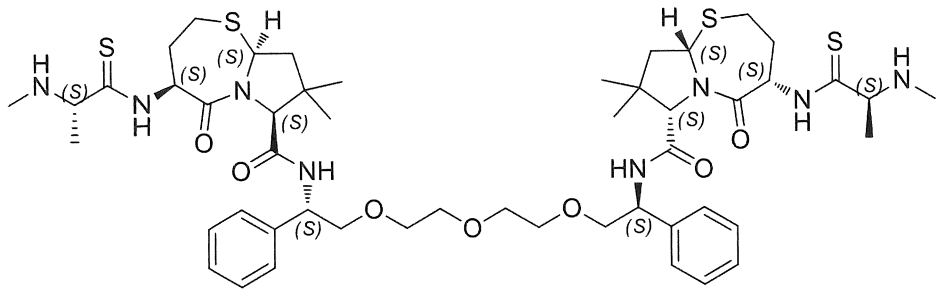
diazapentadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (180 mg, 0,15mmol, hiệu suất 33,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,79 phút, m/z: 498,1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

Bước 4: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-diphenyl-5,8,11-trioxa-2,14-diazapentadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (180 mg, 0,15mmol) trong diclometan (6mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (130 mg, 0,131mmol, hiệu suất 76%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,50 (s, 2H), 8,91 (s, 2H), 8,83 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 8,37 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m,8H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,47 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 5,00 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 4,70 (t, J=8,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 12H), 3,15 (t, J= 12,2 Hz, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,22-2,09 (m, 4H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,39 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,06 (m, 6H), 1,01 (m, 6H); LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,284 phút, m/z: 995,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 39

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-diphenyl-5,8,11-trioxa-2,14-diazapentadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

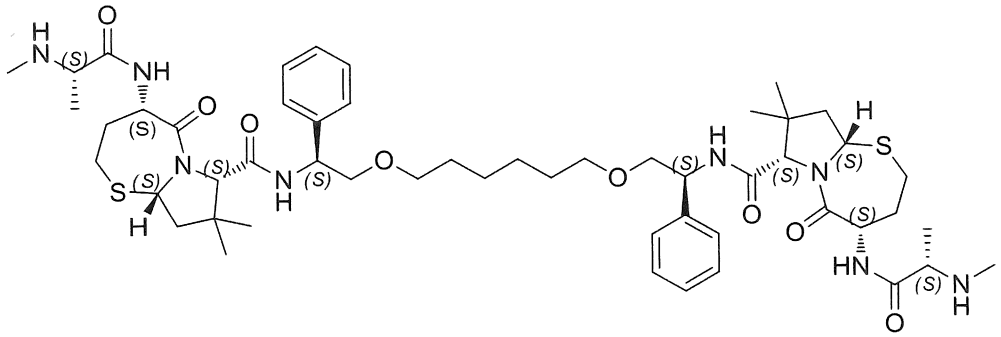
Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (50 mg, 0,15mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (140,1 mg, 0,30mmol), N-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (107,7 mg, 0,45mmol) và *N,N*-diisopropyl-etylamin (75 mg, 0,60mmol) trong 1,2-dicloetan (5mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (360 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-diphenyl-5,8,11-trioxa-2,14-diazapentadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,082mmol, hiệu suất 60%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,02 phút, m/z: 514,0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^{+}$.

Bước 2: (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,13S)-3,13-diphenyl-5,8,11-trioxa-2,14-diazapentadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,082mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((oxybis(etan-2,1-diyl))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (50 mg, 0,05mmol, hiệu suất 60%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 10,95 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 10,88 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44-8,40 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 8H), 7,27-7,24 (m, 2H), 5,42 (q, J= 8,0 Hz, 2H), 5,13 (q, J= 7,6 Hz, 2H), 5,03-4,98 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 4H), 3,55-3,54 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 4H), 3,44 (s, 4H), 3,16 (t, J= 12 Hz, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,24-2,21 (m, 4H), 1,94-1,89 (m, 4H), 1,43 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,08 (m, 6H), 1,03 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,355 phút, m/z: 1026,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 40

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: (1S,1'S)-2,2'-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)

Hỗn hợp chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (1,0 g, 7,20mmol) trong tetrahydrofuran khô (20mL) ở 0°C được bổ sung từ từ từng phần natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (330 mg, 13,8mmol) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và dung dịch chứa 1,6-dibromohexan (810 mg, 3,31mmol) trong tetrahydrofuran khô (10mL) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu và được khuấy trong 5h tiếp. Trong khi làm lạnh, nước (300mL) được bổ sung cẩn thận vào hỗn hợp tiếp đó là được chiết bằng diclometan (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng (diclometan/metanol (7:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra (1S,1'S)-2,2'-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (410 mg, 1,15mmol, 25,6% hiệu suất) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,24 phút, m/z: 357,0 $[M+1]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (90 mg, 0,25mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (235,2 mg, 0,53mmol), N-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (187,3 mg, 0,76mmol) và *N,N*-diisopropyl-etylamin (130,5 mg, 1,01mmol) trong 1,2-dicloetan (5mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần lắng cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (120 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (50 mg, 0,041mmol, 16,4% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,89 phút, m/z: 503,9 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

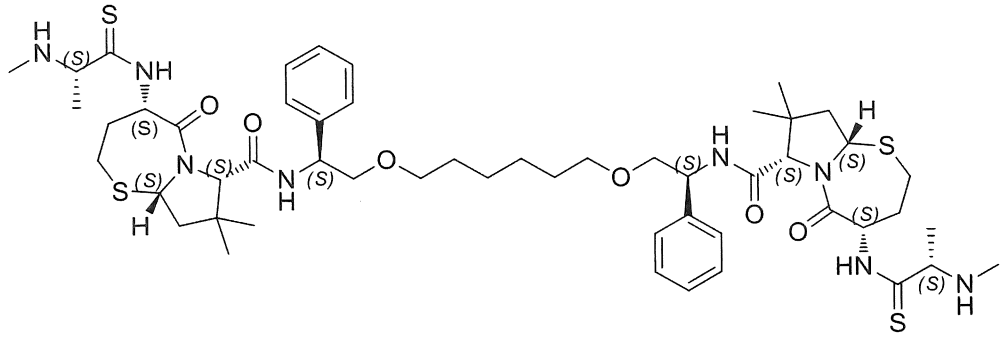
Bước 3: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,083mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (41,9 mg, 0,038mmol, hiệu suất 45,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,34 (s, 2H), 8,88-8,86 (m, 2H), 8,82 (d, J= 7,8 Hz,

2H), 8,36 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 8H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,47 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 5,48-5,02 (m, 2H), 4,73-4,68 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 6H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,46 (t, J= 4,4H, 6H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,79-1,34 (m, 2H), 1,39-1,38 (m, 10H), 1,06 (s, 6H), 1,01 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,258 phút, m/z: 1006,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 41

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: <u>di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)</u>

Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (90 mg, 0,25mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (243,7 mg, 0,53mmol), N-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (187,3 mg, 0,76mmol) và N,N-diisopropyl-etylamin (130,5 mg, 1,01mmol) trong 1,2-dicloetan (5mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần lắng cặn được tinh chế

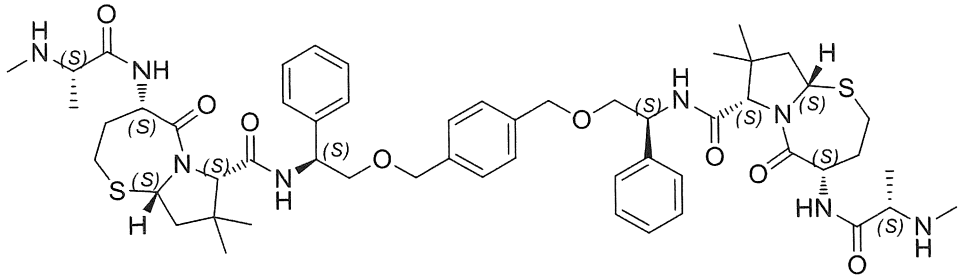
bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1/1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (120 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (130 mg, 0,104mmol, hiệu suất 41,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,094 phút, m/z: 520,0 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

Bước 2: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,14S)-3,14-diphenyl-5,12-dioxa-2,15-diazahexadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (130 mg, 0,10mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (78,4 mg, 0,07mmol, hiệu suất 70,0%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 10,96-10,88 (m, 2H), 9,62 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (t, J= 8,4 Hz, 3H), 7,37-7,31 (m, 8H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,42 (q, J= 8,0 Hz, 2H), 5,17-5,10 (m, 2H), 5,03-4,98 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 4H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 6H), 2,24-2,21 (m, 4H), 1,94-1,81 (m, 4H), 1,44-1,42 (m, 10H), 1,09 (s, 6H), 1,03 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,300 phút, m/z: 1038,7 $[M+1]^+$.

Ví dụ 42

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: (1S,1'S)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)

Dung dịch chứa (*S*)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (2,2 g, 16,0mmol) trong tetrahydrofuran khô (30mL) được bổ sung natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (760 mg, 31,6mmol). Sau 30 phút, 1,4-bis-bromometyl-benzen (2,0 g, 7,6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước đá (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 60mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (diclometan/metanol (20:1 thể tích/thể tích)] để cho (1S,1'S)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (1,2 g, 3,2mmol, 31% hiệu suất) ở dạng dầu màu vàng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,14 phút, m/z: 377,0 $[M+1]^+$.

Bước 2: tert-butyl di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (100 mg, 0,266mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-

b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (247,5 mg, 0,56mmol), N-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (197,1 mg, 0,80mmol) và *N,N*-diisopropyl-etylamin (137,3 mg, 0,29mmol) trong 1,2-dicloetan (6mL) được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (2:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (200 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra tert-butyl di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (160 mg, 0,130mmol, 49,1% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,86 phút, m/z: 514,1 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^+$.

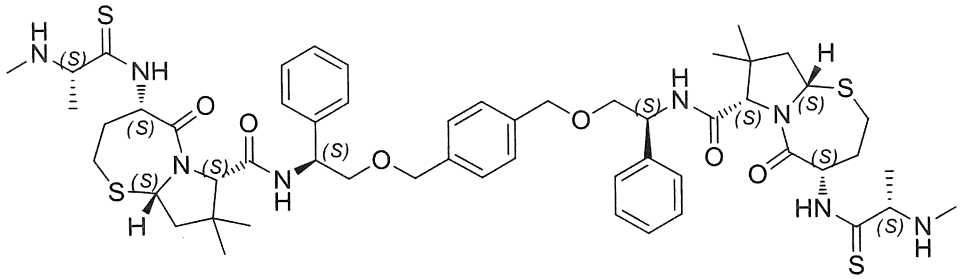
Bước 3: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (160 mg, 0,13mmol) trong diclometan (15mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để tạo ra (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (110 mg, 0,11mmol, hiệu suất 78%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,39 (s, 2H), 8,88-8,86 (m, 2H), 8,81 (d, J= 6,8 Hz, 2H),

8,42 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,32 (m,8H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 4H), 5,47 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 5,08 (q, J= 6,0 Hz, 2H), 4,70 (t, J= 9,0 Hz, 2H), 4,49-4,43 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,13 (t, J= 12,2 Hz, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,39 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,05 (m, 6H), 0,97 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,334 phút, m/z: 1027,8 $[M+1]^+$.

Ví dụ 43

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Bước 1: di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (100 mg, 0,266mmol), axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanthioamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (Hợp chất trung gian II) (256,4 mg, 0,56mmol), *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (197,1 mg, 0,80mmol) và *N,N*-diisopropyl-etylamin (137,3 mg, 0,29mmol) trong 1,2-dicloetan (6mL) được khuấy ở 50 °C qua đêm. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký

bản mỏng [etyl axetat/dầu mỏ ete (1:1 thể tích/thể tích)] để tạo ra sản phẩm thô (200 mg) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,08mmol, hiệu suất 30%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 2,08 phút, m/z: 530,6 $\{[(M-2Boc)+2]/2\}^{+}$.

Bước 2: <u>(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua</u>

Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-thioxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,08mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung hydro clorua (4 N trong 1,4-dioxan, 1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để cho (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((1,4-phenylenbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanthioamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (53 mg, 0,05mmol, hiệu suất 63%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 10,97 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 10,89 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49-8,45 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 8H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 4H), 5,42 (q, J= 7,6 Hz, 2H), 5,16-5,06 (m, 4H), 4,49-4,43 (m, 4H), 4,27-4,21 (m, 4H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,14 (t, J= 12 Hz, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 6H), 2,24-2,18 (m, 4H),

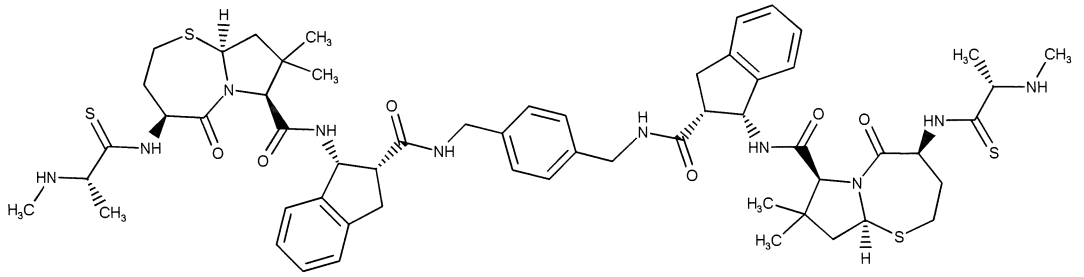
1,92-1,76 (m, 4H), 1,43 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,07 (m, 6H), 0,99 (m, 6H). LCMS (2,5 phút axit formic): Rt = 1,397 phút, m/z: 1058,7 $[M+1]^+$.

Các ví dụ 44-55

Hợp chất của Ví dụ 44-55 được điều chế tương tự như các hợp chất khác được bộc lộ ở đây. Nhận thấy các hợp chất có dữ liệu đặc trưng như được nêu dưới đây.

Ví dụ 44

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]formamido}metyl)phenyl]metyl}carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



. ;

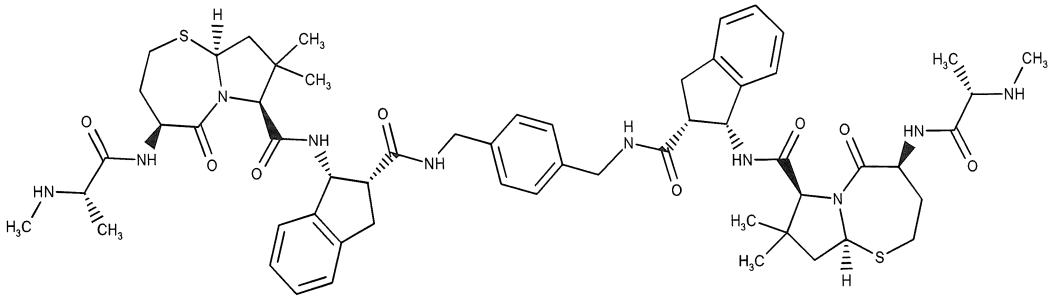
LCMS (ES, m/z): 1137,6 $[M + H]^+$, thời gian lưu 1,265 phút.

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δppm 10,90 (d, J = 34,6 Hz, 2H), 9,81 – 9,43 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,52 – 8,36 (m, 3H), 7,94 (dd, J = 16,9, 9,3 Hz, 2H), 7,34 – 7,12 (m, 12H), 5,67 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,45 (q, J = 8,3 Hz, 2H), 5,20 – 5,05 (m, 2H), 4,43 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,95 (dd, J = 15,1, 4,3 Hz, 2H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,28 – 3,16 (m, 4H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,48 (s,

6H), 2,39 – 2,16 (m, 6H), 1,83 – 1,65 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,19 – 0,90 (m, 12H).

Ví dụ 45

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-({[4-({[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]formamido}metyl)phenyl]metyl}carbamoyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



;

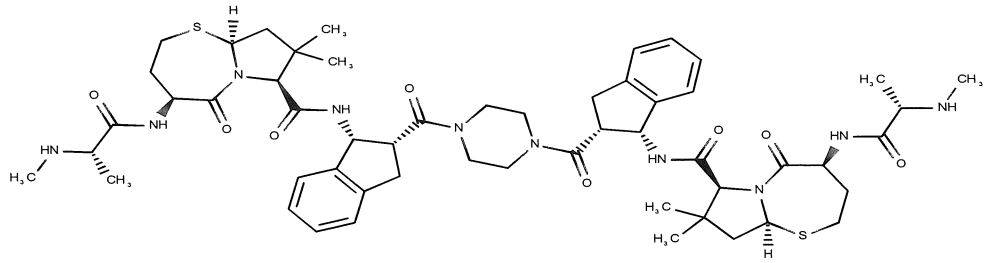
LCMS (ES, m/z): 1105,7 [M + H] $^{+}$*, thời gian lưu 1,268 phút.*

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δppm 9,07 (s, 2H), 8,92 – 8,72 (m, 4H), 8,48 – 8,38 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,41 – 6,98 (m, 12H), 5,71 – 5,62 (m, 2H), 5,57 – 5,43 (m, 2H), 4,76 – 4,65 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 14,7, 6,7 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,47 – 3,41 (m, 2H), 3,25 – 3,12 (m, 4H), 3,05 (dd, J = 16,2, 8,6 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,50 – 2,42 (m, 6H), 2,28 – 2,15 (m, 4H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 2H), 1,43 – 1,32 (m, 6H), 0,98 (s, 12H).

Ví dụ 46

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonyl]piperazin-1-carbonyl}-2,3-dihydro-1H-

inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



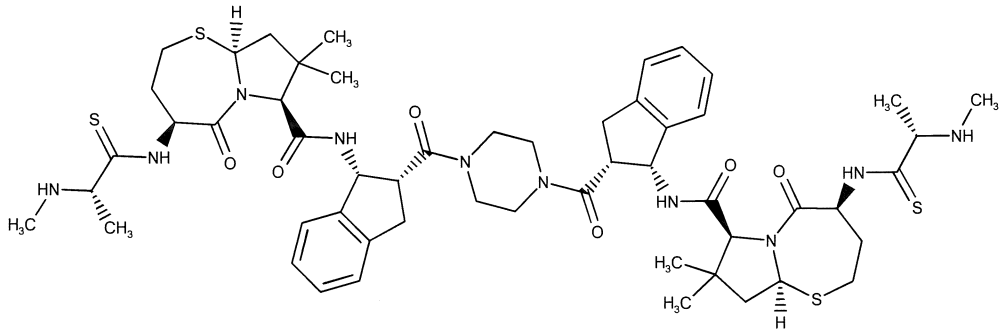
;

LCMS (ES, m/z): 1055,3 [M + H] $^{+}$*, thời gian lưu 1,185 phút.*

^{1}*H NMR(400 MHz, DMSO-d*$_{6}$*): δppm 9,66 – 9,32 (m, 2H), 9,06 – 8,71 (m, 4H), 7,98 – 7,85 (m, 1H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,11 (m, 8H), 5,78 – 5,59 (m, 2H), 5,55 – 5,40 (m, 2H), 4,72 – 4,58 (m, 2H), 4,09 – 3,80 (m, 6H), 3,77 – 3,47 (m, 10H), 3,46 – 3,32 (m, 4H), 3,29 – 3,12 (m, 2H), 3,02 – 2,77 (m, 4H), 2,50 – 2,43 (m, 6H), 2,28 – 2,09 (m, 4H), 1,46 – 1,37 (m, 6H), 1,07 – 0,83 (m, 12H).*

Ví dụ 47

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-{4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-carbonyl]piperazin-1-carbonyl}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

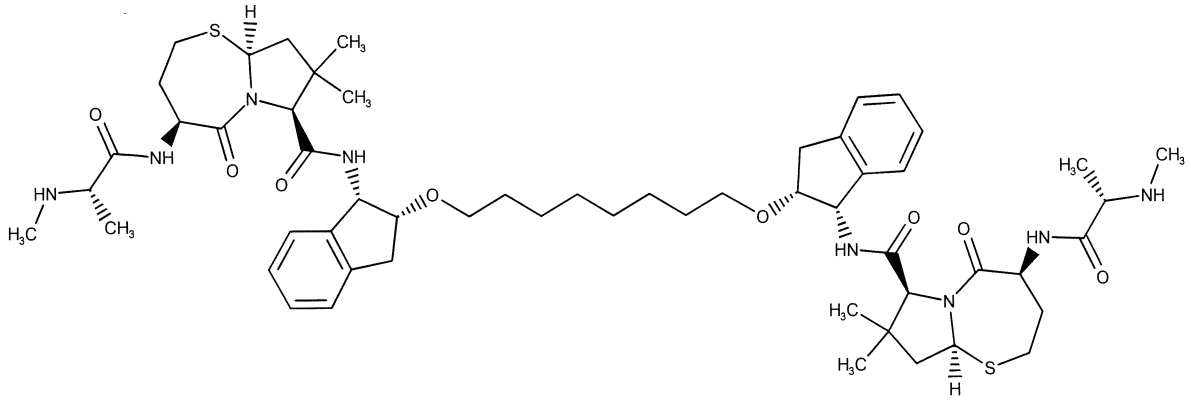


LCMS (ES, m/z): 1086.6 [M + H] $^{+}$, thời gian lưu 1,337 phút.

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δppm 11,37 – 10,79 (m, 2H), 9,95 – 9,38 (m, 2H), 8,80 – 8,22 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 28,6, 9,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,09 (m, 8H), 5,79 – 5,59 (m, 2H), 5,44 (dd, J = 16,3, 8,2 Hz, 2H), 5,22 – 4,91 (m, 2H), 4,71 – 4,31 (m, 2H), 4,15 – 3,79 (m, 4H), 3,80 – 3,38 (m, 10H), 3,33 – 3,12 (m, 4H), 3,04 – 2,83 (m, 4H), 2,51 – 2,49 (m, 6H), 2,37 – 2,00 (m, 6H), 1,48 – 1,38 (m, 6H), 1,01 (d, J = 9,6 Hz, 12H).

Ví dụ 48

(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[(8-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]oxy}octyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



LCMS (ES, m/z): 1059,7 [M + H] $^{+}$, thời gian lưu 1,348 phút.

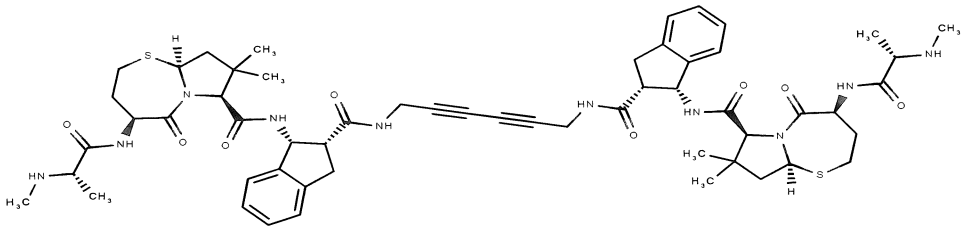
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) dppm δ 9,50 (s, 2H), 8,93 (s, 2H), 8,87 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 8H), 5,51 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,33 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 4,78 – 4,70 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (dd, J = 9,3, 4,1 Hz, 2H),

3,89 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 2H), 3,44 – 3,38 (m, 4H), 3,20 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,27 – 2,11 (m, 4H), 1,89 – 1,76 (m, 4H), 1,47 – 1,36 (m, 10H), 1,24 – 1,17 (m, 8H), 1,08 (s, 6H), 1,06 (s, 6H).

Ví dụ 49

(4S,7S,9aS)-N-[(1R,2R)-2-[(6-{[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]formamido}hexa-2,4-diyn-1-yl)carbamoyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

.



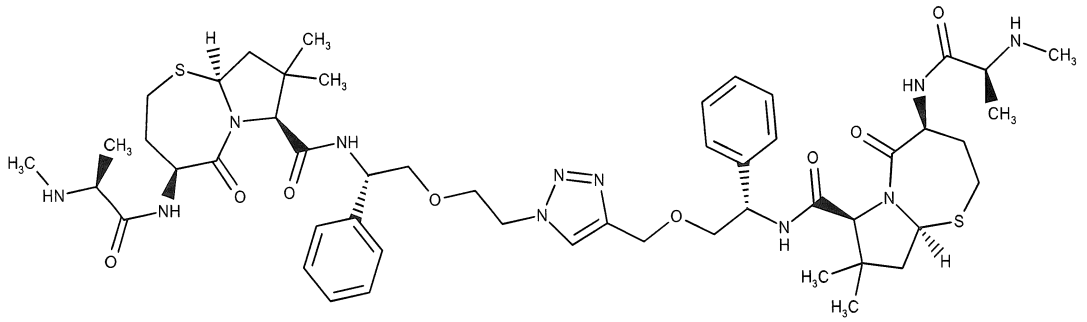
;

LCMS (ES, m/z): 1105,7 [M + H] $^{+}$*, thời gian lưu 1,370 phút.*

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) dppm δ 9,05 (s, 2H), 8,77 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 8,45 (s, 2H), 7,87 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 – 7,05 (m, 6H), 5,46 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,37 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 4H), 3,89 (dd, J = 12,1, 6,5 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,87 – 2,80 (m, 2H), 2,78 – 2,64 (m, 4H), 2,18 (dd, J = 12,9, 7,3 Hz, 2H), 2,12 – 1,90 (m, 8H), 1,77 – 1,67 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (s, 4H), 0,99 (d, J = 13,7 Hz, 12H).

Ví dụ 50

(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyletoxy]metyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]-1-phenyletyl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



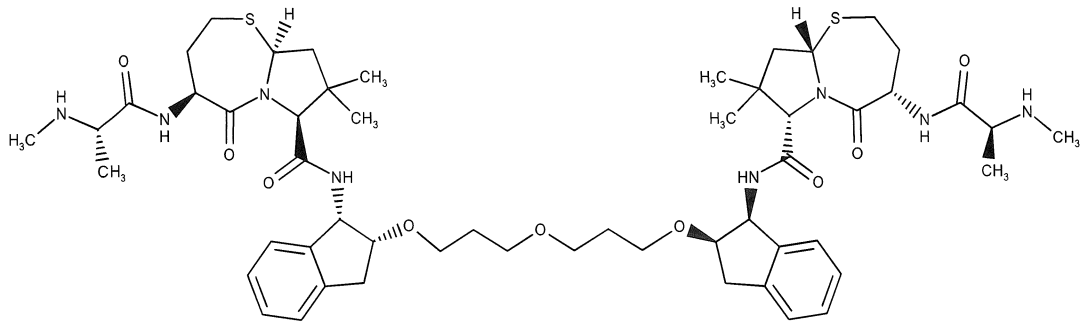
;

LCMS (ES, m/z): 1032,7 [M + H] $^{+}$*, thời gian lưu 1,224 phút.*

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) dppm δ 9,74 – 9,45 (m, 2H), 8,92 (d, J=5,8 Hz, 2H), 8,85 (d, J=7,0 Hz, 2H), 8,39 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,79(s, 1H), 7,42 – 7,15 (m, 10H), 5,46 (t, J=7,5 Hz, 2H), 5,01 (td, J=14,0, 6,5 Hz, 2H), 4,73 – 4,65 (m, 2H), 4,49 – 4,45 (m, 4H), 4,17 (d, J=3,4 Hz, 2H), 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,87 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,63 – 3,50 (m, 4H), 3,23 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 2H), 2,45(t, J=5,0 Hz, 6H), 2,26 – 2,03 (m, 4H), 1,92 – 1,66 (m, 4H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 51

(4S,7S,9aS)-N-[(1S,2R)-2-[3-(3-{[(1S,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]oxy}propoxy)propoxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



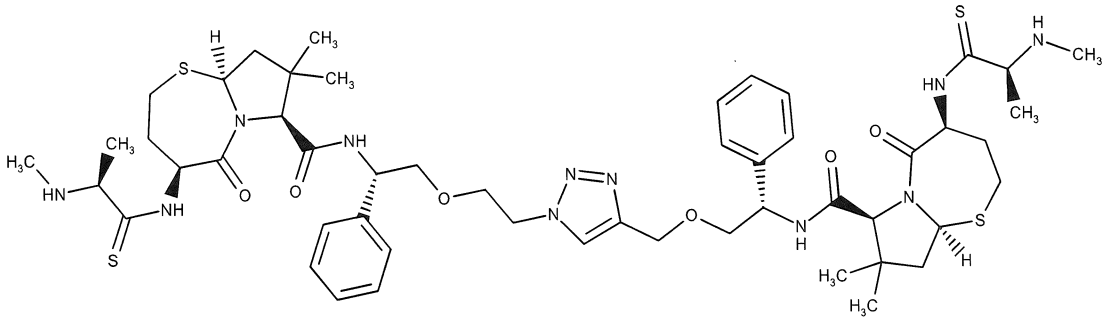
;

LCMS (ES, m/z): 1047,7 [M + H] $^{+}$, thời gian lưu 1,147 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) dppm δ 9,47 (s, 2H), 8,99 – 8,81 (m, 4H), 7,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 8H), 5,51 (t, J=7,9 Hz, 2H), 5,34 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 2H), 4,74 (dd, J=9,9, 7,7 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,12 (dd, J=9,1, 4,0 Hz, 2H), 3,89 (dd, J=11,1, 6,4 Hz, 2H), 3,52 – 3,39 (m, 6H), 3,32 – 3,30 (m, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 2,98 (d, J=3,5 Hz, 4H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,30 – 2,10 (m, 4H), 1,88 – 1,75 (m, 4H), 1,73 – 1,58 (m, 4H), 1,41 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,07 (d, J=9,5 Hz, 12H).

Ví dụ 52

(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[2-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyletoxy]metyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]-1-phenyletyl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



.

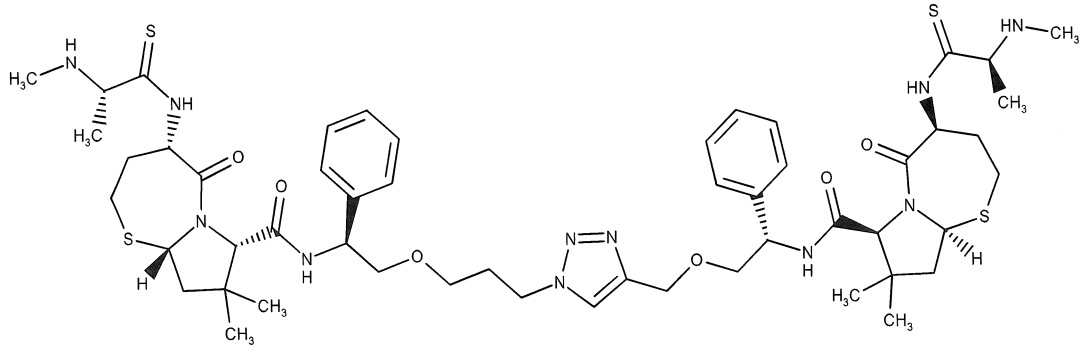
;

LCMS (ES, m/z): 1064,6 [M + H] $^{+}$*, thời gian lưu 1,267 phút.*

^{1}*H NMR (400 MHz, DMSO-d*$_6$*) dppm δ 11,02 – 10,87 (m, 2H), 9,65 (d, J = 70,2 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,37 – 7,23 (m, 10H), 5,42 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 5,17 – 5,07 (m, 2H), 5,07 – 4,95 (m, 2H), 4,53 – 4,42 (m, 4H), 4,30 – 4,16 (m, 4H), 3,61 – 3,54 (m, 4H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,49 – 2,44 (m, 6H), 2,29 – 2,14 (m, 4H), 1,95 – 1,77 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (s, 6H), 0,98 (s, 6H).*

Ví dụ 53

(4S,7S,9aS)-N-[(1S)-2-[3-(4-{[(2S)-2-{[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-yl]formamido}-2-phenyletoxy]metyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]-1-phenyletyl]-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

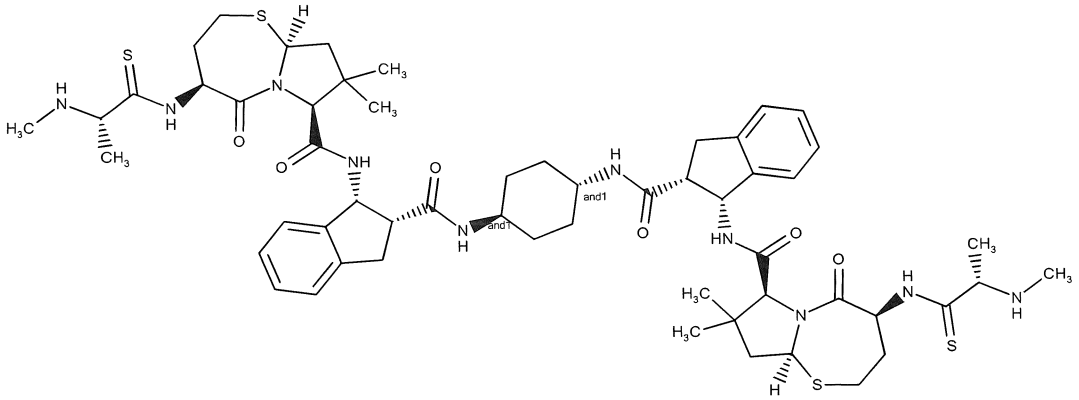


LCMS (ES, m/z): 1079,7 [M + H] $^{+}$, thời gian lưu 1,148 phút.

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): dppm δ 10,99 (d, J=3,8Hz, 1H), 10,90 (d, J=6,0Hz, 1H),9,75 (s, 1H),9,57 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51-8,31 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 10H), 5,49-5,35 (m, 2H),5,13 (dd, J=16,0, 9,1Hz, 2H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,36-4,15 (m, 6H),3,61- 3,55(m, 4H), 3,39- 3,28 (m, 2H),3,21- 3,10 (m, 2H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 6H), 2,30-2,14 (m, 4H), 2,02-1,81 (m, 6H), 1,43 (d, J=6,4Hz, 6H), 1,11-1,04 (m, 6H),1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ví dụ 54

(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanthioamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit



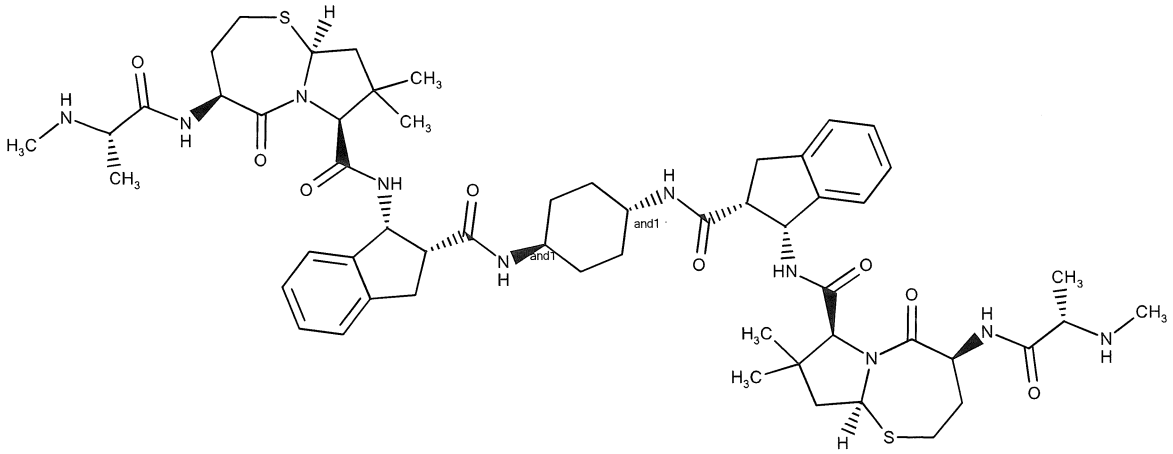
;

LCMS (ES, m/z): 1115,6 [M + H] $^{+}$*, thời gian lưu 1,136 phút.*

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): dppm δ 11,00 - 10,80 (m, 2H), 9,56 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 – 7,82 (m, 4H), 7,45 – 7,12 (m, 8H), 5,60 (t, J = 16,0 Hz, 2H), 5,50 – 5,37 (m, 2H), 5,17 – 5,07 (m, 2H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,14(d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 2H), 3,35 - 3,27 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 4H), 3,05 – 2,91 (m, 4H), 2,50 (s, 6H), 2,30 – 2,02 (m, 6H), 1,85 – 1,67 (m, 6H), 1,44 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,25 – 1,10 (m, 4H), 1,03 (d, J = 8,0 Hz, 12H).

Ví dụ 55

(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-N-[(1R,2R)-2-{[(1rs,4rs)-4-[(1R,2R)-1-[(4S,7S,9aS)-8,8-dimetyl-4-[(2S)-2-(metylamino)propanamido]-5-oxo-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-amido]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amido]xyclohexyl]carbamoyl}-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-octahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit

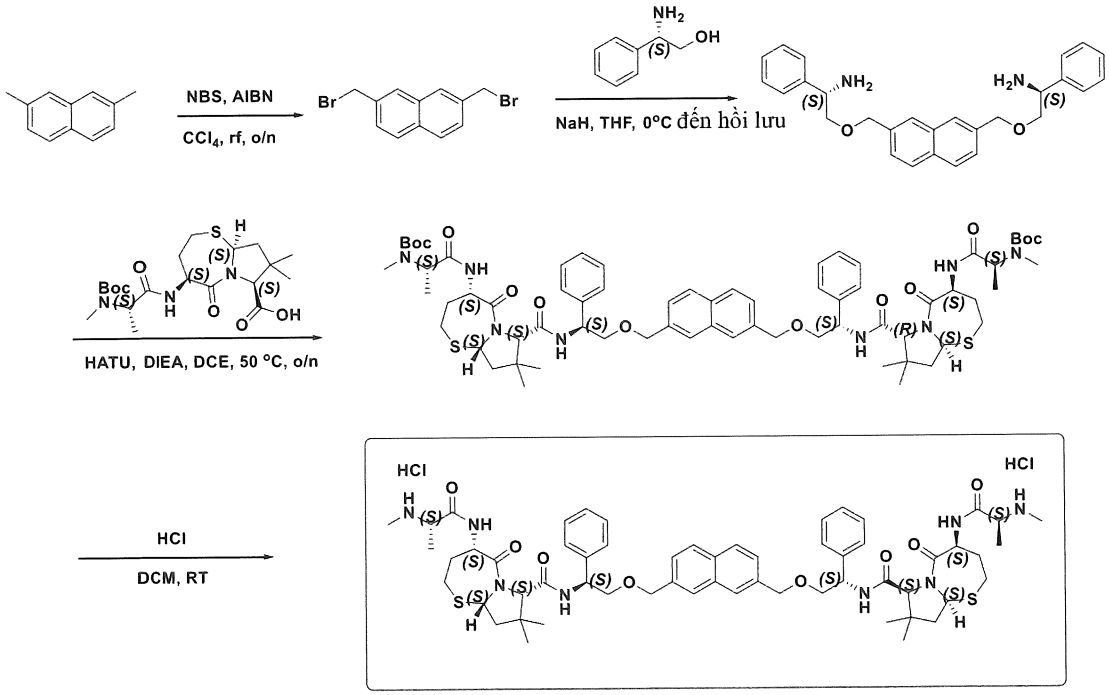


LCMS (ES, m/z): 1083,7 [M + H] $^{+}$*, thời gian lưu 1,091 phút.*

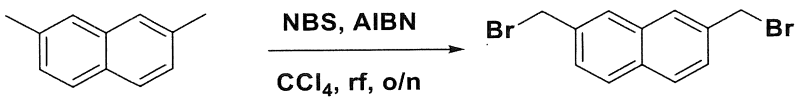
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): dppm δ 9,17 (s, 2H), 8,92 (s, 2H), 8,75 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 – 7,05 (m, 8H), 5,60 (t, J = 16,0 Hz, 2H), 5,48 (t, J = 16,0 Hz, 2H), 4,75 – 4,60 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,98 – 3,85 (m, 2H), 3,38 – 3,28 (m, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 4H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 2,50 – 2,43 (m, 6H), 2,25 – 2,00 (m, 6H), 1,87 – 1,73 (m, 4H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,40 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,25 – 1,17 (m, 2H), 1,17 – 1,10 (m, 2H), 1,02 (s, 12H).

Ví dụ 56

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((naphtalen-2,7-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



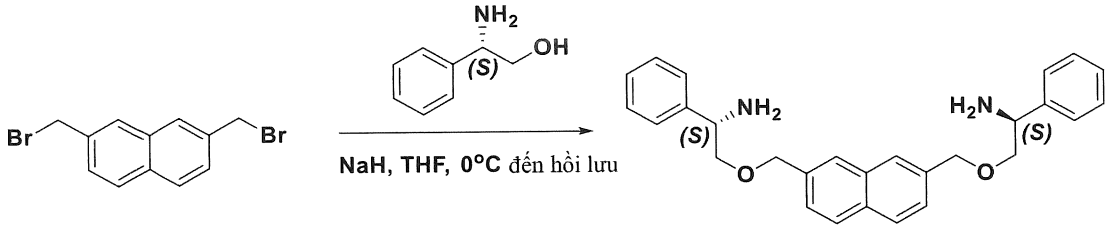
Tổng hợp 2,7-bis(bromometyl)naphtalen



Dung dịch chứa 2,7-dimetylnaphtalen (1 g, 6,40mmol) và 1-brompyrolidin-2,5-dion (2,5 g, 14,08mmol) trong perclometan (40mL) được bổ sung 2,2'-Azobis-(2-metylpropannitril) (105 mg, 0,64mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80℃ qua đêm. Chất rắn không hoà tan được lấy ra bằng cách lọc qua đệm xelit. Phần lọc được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel

(dầu mỏ ete/etyl axetat = 100:1) để cho 2,7-bis(bromometyl)naphtalen (600 mg, 1,91mmol, hiệu suất 29,9%) ở dạng chất rắn màu trắng.

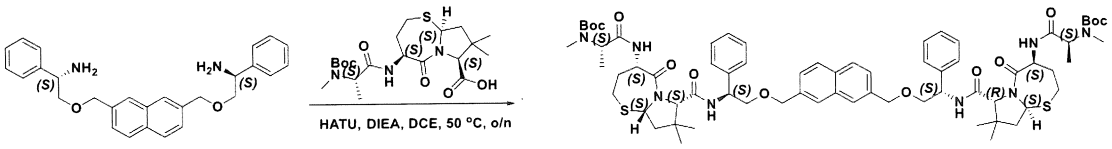
Tổng hợp (1S,1'S)-2,2'-((naphtalen-2,7-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)



Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (585 mg, 3,92mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) ở 0℃ được bổ sung từng phần natri hydro (60%, phân tán trong parafin lỏng) (171 g, 4,27mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Sau đó 2,7-bis(bromometyl)naphtalen (560 mg, 1,78mmol) được nhỏ giọt và hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới 70℃. Nó được khuấy ở 70℃ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội nước đá (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (diclometan /metanol = 15:1) để cho (1S,1'S)-2,2'-((naphtalen-2,7-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (200 mg, 0,469mmol, hiệu suất 26,3%) ở dạng dầu màu đen.

LCMS (ES, m/z): 426,8 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,047 phút.

Tổng hợp tert-butyl ((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(((S)-2-((7-(((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)metyl)naphtalen-2-yl)metoxy)-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat

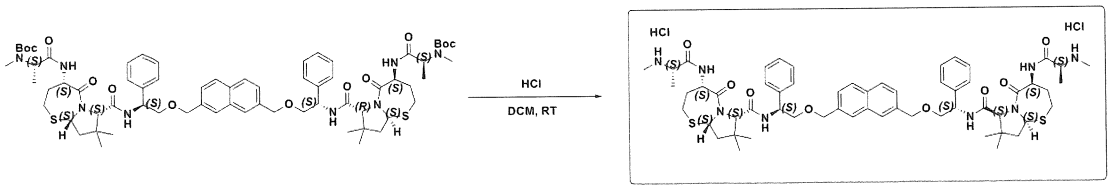


Dung dịch chứa axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (499 mg, 1,13mmol), etyl 2-etoxyquinolin-1(2H)-carboxylat (325 mg, 1,31mmol) và N,N-diisopropyletylamin (243 mg, 1,88mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) được bổ sung (1S,1'S)-2,2'-((naphtalen-2,7-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (200 mg, 0,47mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dầu mỏ ete/etyl axetat = 1:4) để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (110 mg, 0,086mmol, hiệu suất 18,3%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (ES, m/z): 539,3 $[M/2\text{-}Boc+H]^+$, thời gian lưu 1,770 phút.

Bước sóng	214 nm/254nm		
Thiết bị	Combi Flash		
Cột	WelFlash® C18-I hình cầu C18,20-40µm Cỡ 120g		
Tốc độ dòng	20mL/phút		
Phương pháp gradien	Thời gian (phút)	ACN	H_2O:
	0	5	95
	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((naphtalen-2,7-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



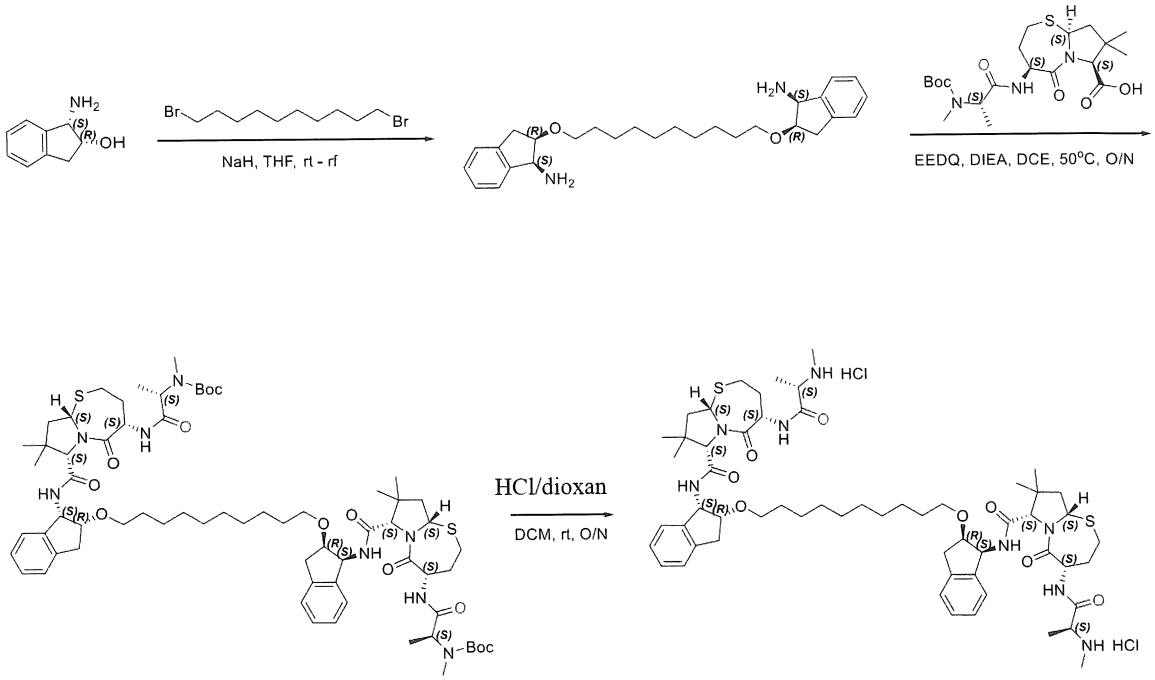
Dung dịch chứa tert-butyl ((S)-1-(((4S,7R,9aS)-7-(((S)-2-((7-(((S)-2-((4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamido)-2-phenyletoxy)metyl)naphtalen-2-yl)metoxy)-1-phenyletyl)carbamoyl)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat (110 mg, 0,086mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung 4 N axit clo hydric/dioxan (0,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn (90 mg, 0,078mmol, hiệu suất 90,9%) ở dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất được đông khô nhanh tiếp để loại bỏ cặn dung môi.

LCMS (ES, m/z): 1077,4 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,253 phút.

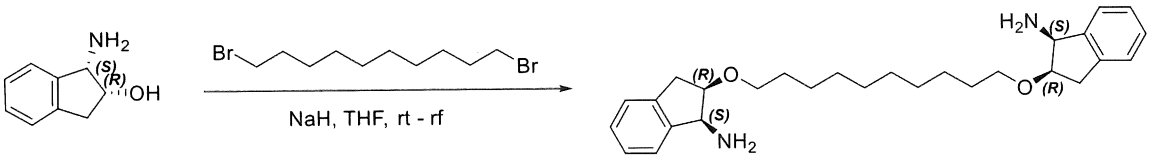
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,48 (s, 2H), 9,01 – 8,77 (m, 4H), 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 10H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 5,46 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 13,1, 6,6 Hz, 2H), 4,74 – 4,59 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 4H), 3,13 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,18 (dd, J = 12,6, 7,0 Hz, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,87 (dd, J = 12,5, 9,0 Hz, 2H), 1,73 (dd, J = 22,6, 11,5 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,99 (s, 6H).

Ví dụ 57

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Tổng hợp (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin)

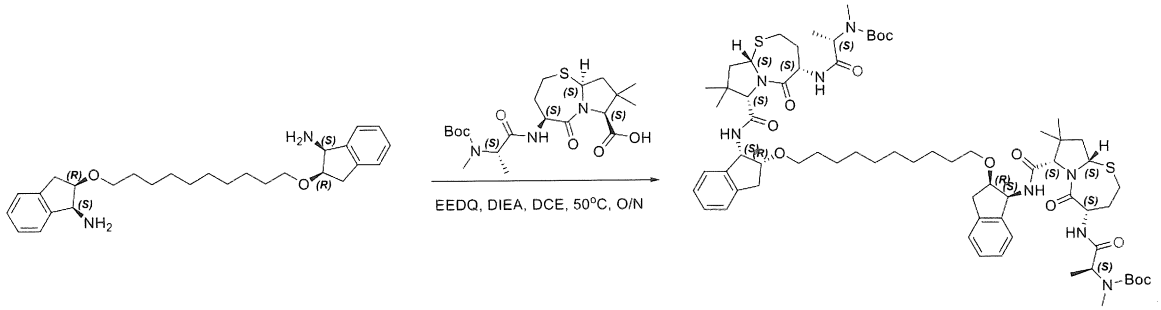


Dung dịch chứa (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (1 g, 6,71mmol) trong tetrahydrofuran (60mL) ở 0°C được bổ sung từng phần natri hydro (60%, phân tán trong parafin lỏng) (293 mg, 7,32mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Sau đó, 1,10-dibromodecan (1,0 g, 3,05mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng Combi-Flash rửa giải với diclometan/ metanol = 20:1 và phương pháp sắc ký bản mỏng được phát

triển với etyl axetat/ dầu mỏ ete = 3/1 để cho sản phẩm mong muốn (100 mg, 0,23mmol, hiệu suất 7,5%) ở dạng dầu màu thẫm.

LCMS (ES, m/z): 437,0 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,117 phút.

Tổng hợp di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)



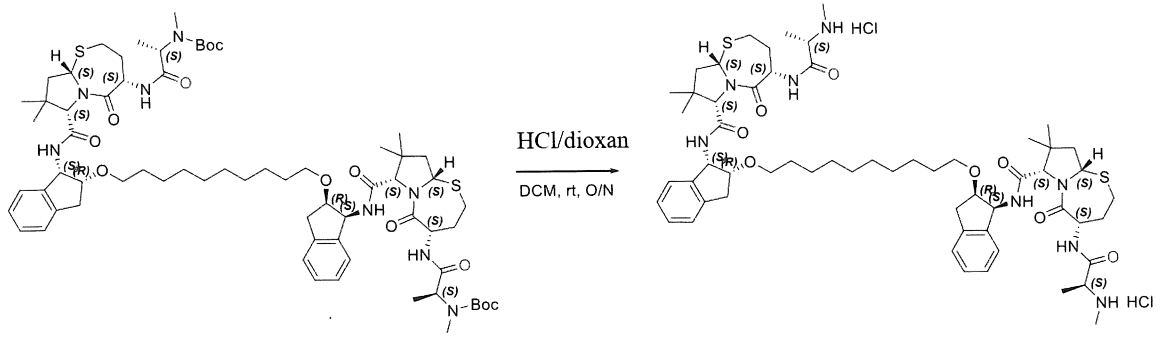
Hỗn hợp chứa (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (100 mg, 0,229mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (220 mg, 0,505mmol) trong 1,2-dicloetan (8mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (170 mg, 0,687mmol) và *N,N*-Diisopropyletylamin (118 mg, 0,916mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng được phát triển với etyl axetat / dầu mỏ ete = 2/1 để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (100 mg, 0,077mmol, 33,9% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu be.

LCMS (ES, m/z): 543,6 $[M/2-Boc+H]^+$, thời gian lưu 2,072 phút.

Bước sóng	214 nm
Thiết bị	nước 2545

Cột	Gemini 5 u C18 150 × 21,2 mm		
Tốc độ dòng	20mL/phút		
Phương pháp gradien			
	Thời gian (phút)	can	H_2O:
	0	5	95
	10	50	50
	60	100	0
	100	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



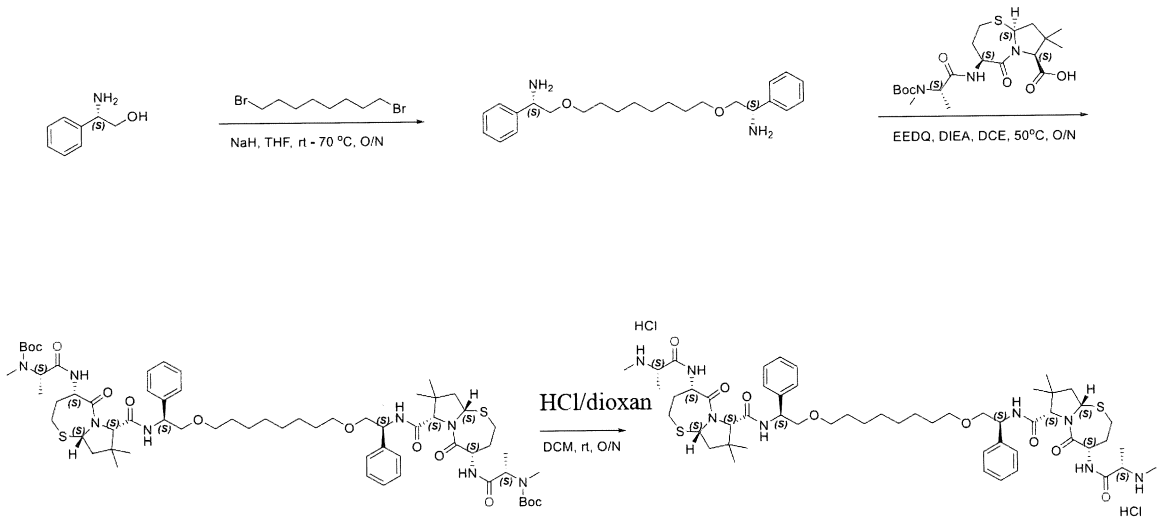
Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,078mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung 4 N axit clo hydric trong dioxan (0,7mL). Hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn (62 mg, 0,053mmol, hiệu suất 67,9%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (ES, m/z): 1087,8 $[M–2HCl+H]^+$ (Calc M–2HCl+H=1087,6), thời gian lưu 1,254 phút.

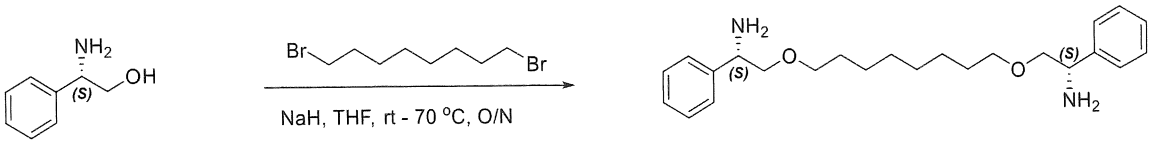
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δppm 9,43 (s, 2H), 8,99 – 8,76 (m, 4H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 – 7,09 (m, 8H), 5,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 5,34 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2H), 4,82 – 4,67 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,12 (dd, J = 8,4, 3,7 Hz, 2H), 3,89 (dd, J = 11,0, 6,0 Hz, 2H), 3,42 – 3,36 (m, 4H), 3,20 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 3,2 Hz, 4H), 2,95 – 2,86 (m, 2H), 2,50 – 2,44 (m, 6H), 2,29 – 2,09 (m, 4H), 1,90 – 1,74 (m, 4H), 1,54 – 1,35 (m, 10H), 1,28 – 1,15 (m, 12H), 1,09 (s, 6H), 1,06 (s, 6H).

Ví dụ 58

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



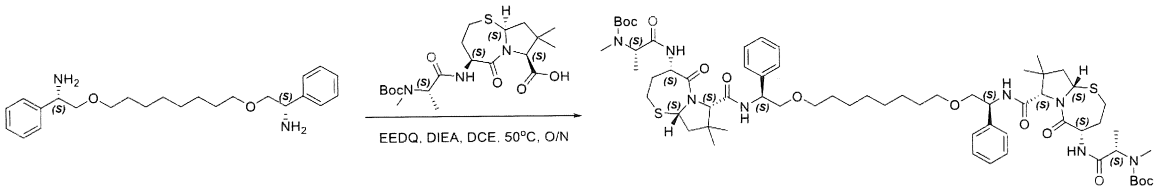
Tổng hợp (1S,1'S)-2,2'-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)



Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (1 g, 7,29mmol) trong tetrahydrofuran (60mL) ở 0°C được bổ sung từng phần natri hydro (60%, phân tán trong parafin lỏng) (318 mg, 7,94mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Sau đó, 1,8-dibromooctan (901 mg, 3,31mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng Combi-Flash rửa giải với diclometan/ metanol = 25:1 và phương pháp sắc ký bản mỏng được phát triển với etyl axetat / dầu mỏ ete = 3/1 để cho sản phẩm mong muốn (400 mg, 1,04mmol, hiệu suất 31,4%) ở dạng dầu màu vàng.

LCMS (ES, m/z): 385,0 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,037 phút.

Tổng hợp di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,16S)-3,16-diphenyl-5,14-dioxa-2,17-diazaoctadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)

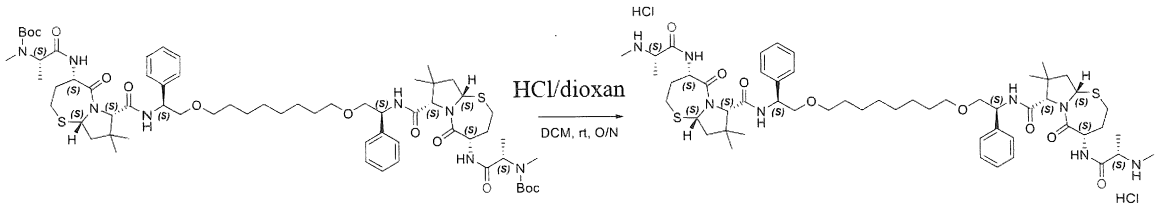


Hỗn hợp chứa (1S,1'S)-2,2'-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (100 mg,

0,26mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (252 mg, 0,57mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (193 mg, 0,78mmol) và *N,N*-Diisopropyletylamin (134 mg, 1,04mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng được phát triển với etyl axetat / dầu mỏ ete = 3/1 để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (100 mg, 0,081mmol, hiệu suất 31,2%) ở dạng chất rắn màu trắng.
LCMS (ES, m/z): 517,8 [1/2M – Boc + H]$^+$, thời gian lưu 1,859 phút.

Bước sóng	214 nm		
Thiết bị	nước 2545		
Cột	Gemini 5 u C18 150 × 21,2 mm		
Tốc độ dòng	20mL/phút		
Phương pháp gradien			
	Thời gian (phút)	can	H_2O:
	0	5	95
	10	45	55
	65	100	0
	100	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



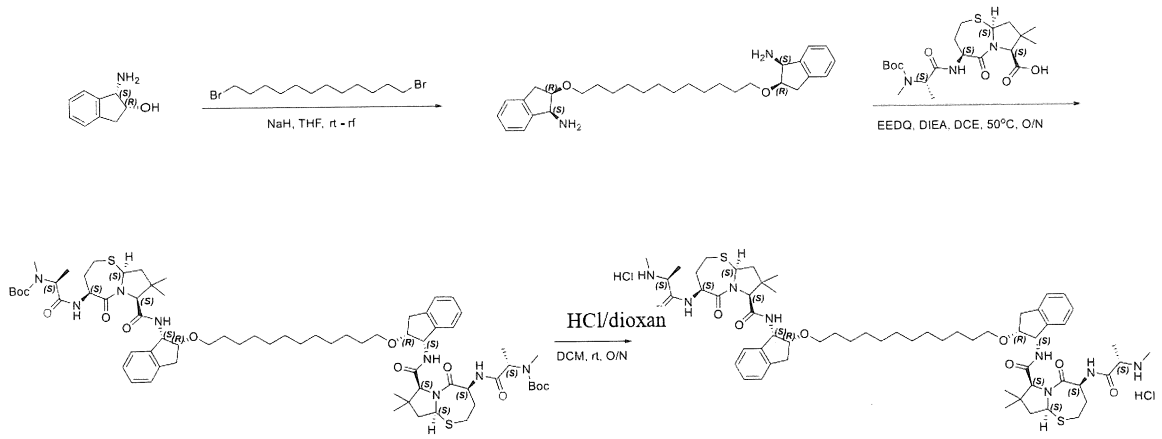
Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,16S)-3,16-diphenyl-5,14-dioxa-2,17-diazaoctadecandioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (100 mg, 0,081mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung 4 N axit clo hydric trong dioxan (0,7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn (60 mg, 0,054mmol, hiệu suất 66,7%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (ES, m/z): 1035,7 $[M–2HCl+H]^+$ (Calc M–2HCl+H=1035,6), thời gian lưu 1,211 phút.

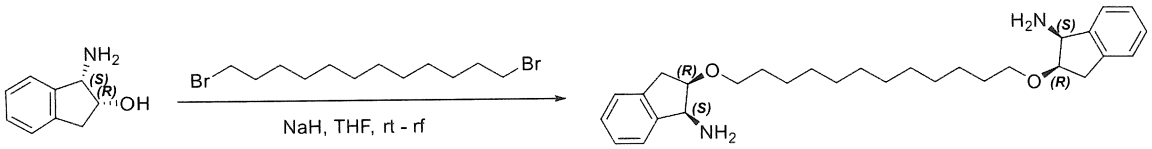
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δppm 9,45 (s, 2H), 8,89 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 8H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 5,46 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,00 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H), 4,75 – 4,65 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,85 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 – 3,47 (m, 4H), 3,39 – 3,33 (m, 4H), 3,16 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,19 (dd, J = 12,6, 7,0 Hz, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 2H), 1,87 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 2H), 1,75 (dd, J = 22,3, 11,4 Hz, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 10H), 1,24 – 1,16 (m, 8H), 1,06 (s, 6H), 1,01 (s, 6H).

Ví dụ 59

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



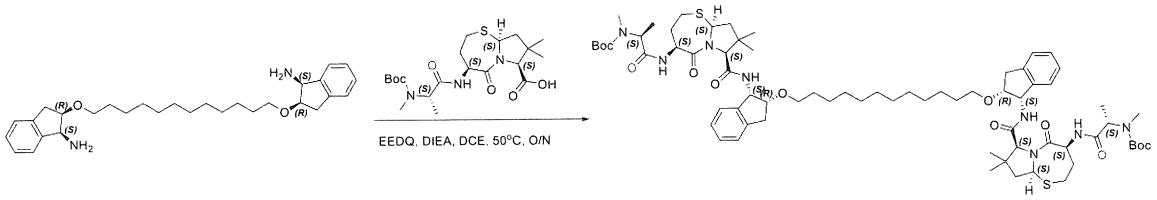
Tổng hợp (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(dodecan-1,12-diylbis (oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin)



Dung dịch chứa (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (1 g, 5,70mmol) trong tetrahydrofuran (60mL) ở 0°C được bổ sung từng phần natri hydro (60%, phân tán trong parafin lỏng) (249 mg, 6,22mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Sau đó, 1,12-dibromđodecan (0,85 g, 2,59mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng được phát triển với etyl axetat / dầu mỏ ete = 3/1 để cho sản phẩm mong muốn (160 mg, 0,34mmol, 13,3% hiệu suất) ở dạng dầu màu thẫm.

LCMS (ES, m/z): 465,0 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,149 phút.

Tổng hợp di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)



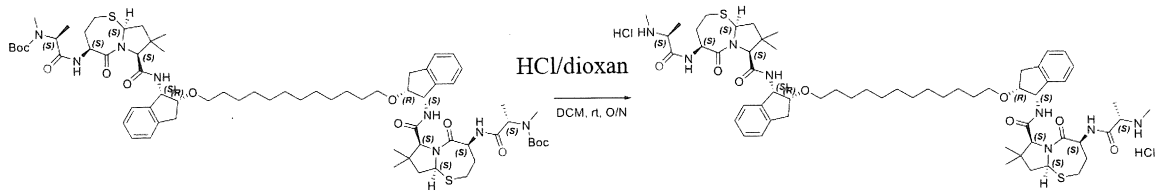
Hỗn hợp chứa (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (110 mg, 0,237mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl) (metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (231 mg, 0,521mmol) trong 1,2-dicloetan (8mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (176 mg, 0,711mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (122 mg, 0,948mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng được phát triển với etyl axetat / dầu mỏ ete = 3/1 để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (105 mg, 0,080mmol, hiệu suất 33,7%) ở dạng chất rắn màu be.

LCMS (ES, m/z): 557,9 [1/2M – Boc + H]$^+$, thời gian lưu 2,312 phút.

Bước sóng	214 nm
Thiết bị	nước 2545
Cột	Gemini 5 u C18 150 × 21,2 mm
Tốc độ dòng	20mL/phút
Phương pháp gradien	

	Thời gian (phút)	CAN	H_2O:
	0	5	95
	10	55	45
	55	100	0
	100	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



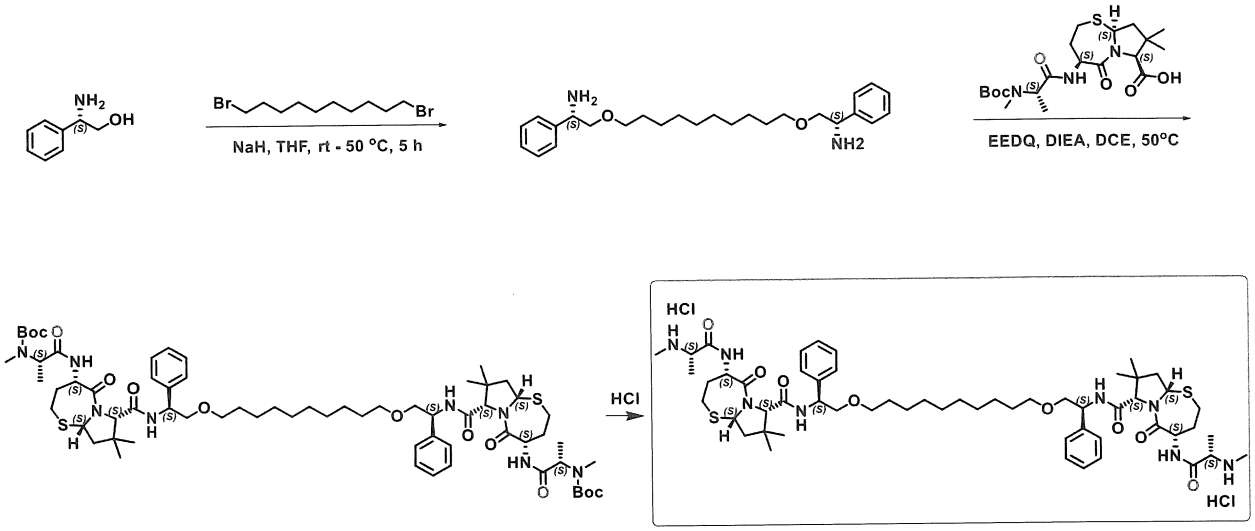
Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (105 mg, 0,080mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung 4 N axit clo hydric trong dioxan (0,7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn (65 mg, 0,055mmol, hiệu suất 68,6%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (ES, m/z): 558,0 [1/2M – HCl + H]$^+$, thời gian lưu 1,448 phút.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δppm 9,45 (s, 2H), 9,03 – 8,77 (m, 4H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,29 – 7,14 (m, 8H), 5,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,34 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2H), 4,78 – 4,69 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 2H), 3,89 (dd, J = 12,9, 6,1

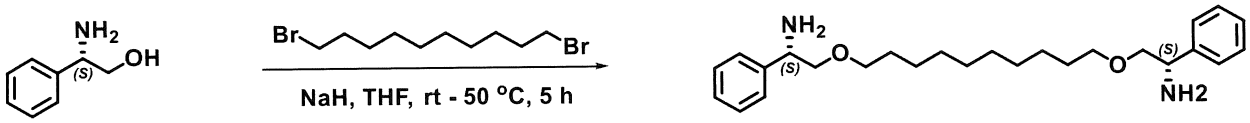
Hz, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 4H), 3,20 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 2,95 – 2,86 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,26 – 2,07 (m, 4H), 1,90 – 1,73 (m, 4H), 1,49 – 1,36 (m, 10H), 1,25 – 1,17 (s, 16H), 1,08 (s, 6H), 1,06 (s, 6H).

Ví dụ 60

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Tổng hợp (1S,1'S)-2,2'-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)

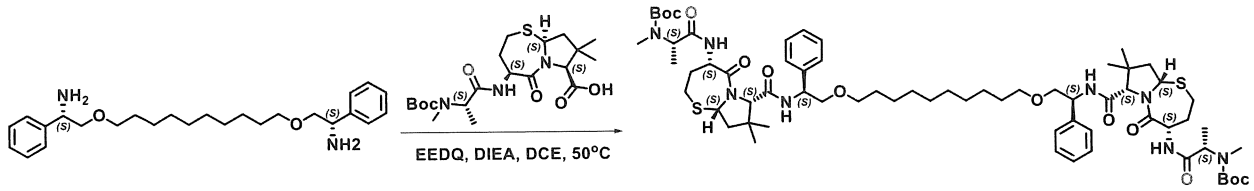


Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (2,1 g, 15,4mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) được bổ sung natri hydrua (0,672 g, 16,8mmol) trong các mẻ ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Sau đó, 1,10-dibromodecan (2,1 g, 7mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và được gia nhiệt đến 50℃ trong 3h. Phản ứng được dừng bằng

cách bổ sung nước (100mL). Sau đó, nó được chiết bằng etyl axetat (3*100mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (diclometan / metanol = 15:1) và TLC (dầu mỏ ete / etyl axetat = 1:3) để cho (1S,1'S)-2,2'-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)(0,5 g, 1,21mmol, hiệu suất 7,9%) ở dạng dầu màu vàng.

LCMS (ES, m/z): 413,0 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,073 phút.

Tổng hợp di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,18S)-3,18-diphenyl-5,16-dioxa-2,19-diazaicosanedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)



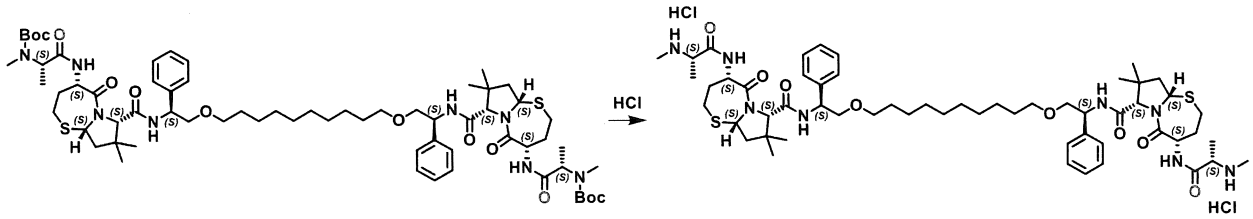
Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (150 mg, 0,364mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (355 mg, 0,800mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) được bổ sung 2-etoxy-1-etoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin (270 mg, 1,091mmol) và N,N-diisopropyletylamin (188 mg, 1,454mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Đồng thời nó được pha loãng bằng nước (10mL), Sau đó, nó được chiết bằng diclometan (3*20mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng TLC điều chế (dầu mỏ ete / etyl axetat = 1:3) để thu được sản phẩm thô. Sau đó sản phẩm thô còn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,18S)-3,18-diphenyl-5,16-dioxa-2,19-diazaicosanedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-

7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (70 mg, 0,055mmol, 15,2%hiệu suất) ở dạng chất rắn màu nâu.

LCMS (ES, m/z): 532,1 [1/2M-Boc+H]$^+$, thời gian lưu 1,994 phút.

Bước sóng	214 nm/254nm		
Thiết bị	Combi Flash		
Cột	WelFlash® C18-I Hình cầu C18,20-40µm Cỡ 120g		
Tốc độ dòng	20mL/phút		
Phương pháp gradien	Thời gian (phút)	can	H_2O:
	0	5	95
	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,18S)-3,18-diphenyl-5,16-dioxa-2,19-diazaicosanedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (70 mg, 0,055mmol) trong diclometan(5ml) được bổ sung 4M axit clo hydric (0,7mL) trong dioxan. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4h ở

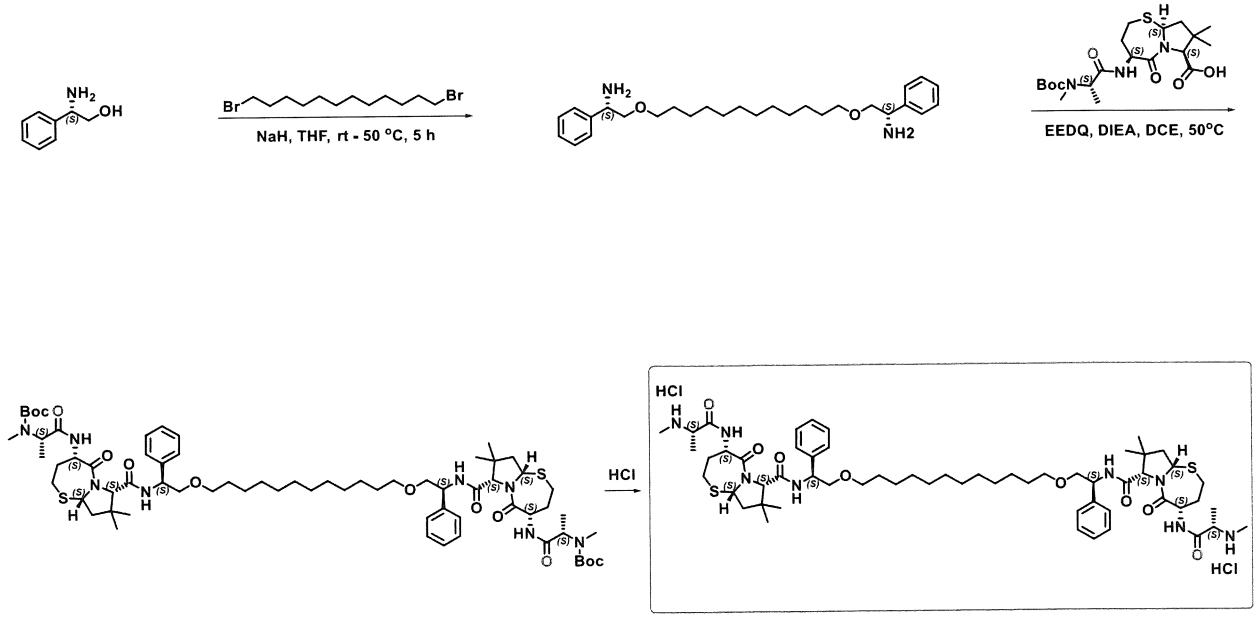
nhiệt độ trong phòng. Đồng thời, nó được cô để thu được (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(decan-1,10-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (60 mg, 0,053mmol, 96,0%hiệu suất) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

LCMS (ES, m/z): 1062,8 $[M-2HCl+H]^+$ (Calc M–2HCl+H=1063,6), thời gian lưu 1,213 phút.

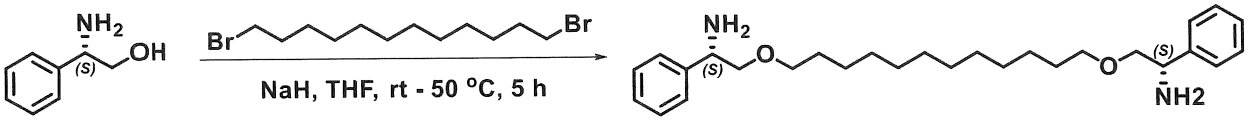
1H NMR(400 MHz, DMSO-d6): δppm 9,42 (s, 2H), 8,99-8,77 (m, 4H), 8,38 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,43-7,21 (m, 10H), 5,56-5,42 (t, 2H),5,05-4,98 (t, 2H), 4,79-4,65 (t, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,87(s, 2H),3,57- 3,46(t, 4H), 3,42- 3,35 (m, 4H),3,23-3,11 (t, 2H), 2,90 (d, J=12,0 Hz, 2H), 2,47 (m, 6H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,93-1,83 (dd, J=12,0, 8,0 Hz, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H),1,50-1,35 (m, 10H), 1,21 (d, J=16,0 Hz, 12H), 1,06 (d, J=20,0 Hz, 12H).

Ví dụ 61

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



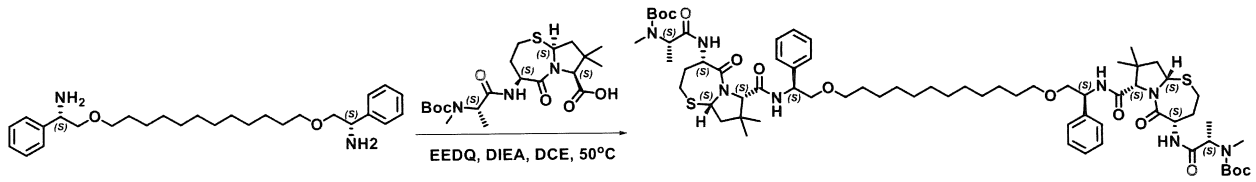
Tổng hợp (1S,1'S)-2,2'-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)



Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (0,920 g, 6,71mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung natri hydrua (0,293 g, 7,31mmol) trong các mẻ ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Sau đó, 1,12-dibromđodecan (1 g, 3,05mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và được gia nhiệt tới 50℃ trong 3h. Tại thời điểm đó, phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (50mL). Sau đó, nó được chiết bằng etyl axetat (3*50mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (diclometan / metanol = 15:1) và TLC điều chế (dầu mỏ ete / etyl axetat = 1:3) để cho (1S,1'S)-2,2'-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (70 mg, 0,159mmol, hiệu suất 5,2%) ở dạng dầu màu nâu.

LCMS (ES, m/z): 441,0 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,162 phút.

Tổng hợp di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,20S)-3,20-diphenyl-5,18-dioxa-2,21-diazadocosanedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)



Dung dịch chứa (1S,1'S)-2,2'-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (70 mg, 0,159mmol) và axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-

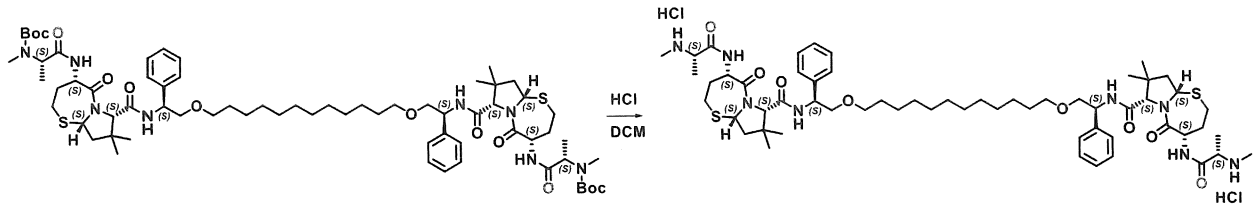
butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (211,4 mg, 0,477mmol)trong 1,2-dicloetan (5mL) được bổ sung 2-etoxy-1-etoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin (157 mg, 0,635mmol) và N,N-diisopropyletylamin (123 mg, 0,953mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Đồng thời, nó được pha loãng bằng nước (10mL), Sau đó, nó được chiết bằng diclometan (3*20mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng TLC điều chế (dầu mỏ ete / etyl axetat = 1:3) để thu được sản phẩm thô. Sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,20S)-3,20-diphenyl-5,18-dioxa-2,21-diazadocosanedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (20 mg, 0,016mmol, hiệu suất 9,7%) ở dạng chất rắn màu nâu.

LCMS (ES, m/z): 546,1 [1/2M-Boc+H]$^+$, thời gian lưu 2,192 phút.

Bước sóng	214 nm/254nm		
Thiết bị	Combi Flash		
Cột	WelFlash® C18-I Hình cầu C18,20-40μm Cỡ 120g		
Tốc độ dòng	20mL/phút		
Phương pháp gradien	Thời gian (phút)	ACN	H_2O:
	0	5	95
	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-

(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((3S,20S)-3,20-diphenyl-5,18-dioxa-2,21-diazadocosanedioyl)bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (20 mg,0,016mmol) trong diclometan(5ml) được bổ sung 4M axit clo hydric (0,5mL) trong dioxan. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4h ở nhiệt độ trong phòng. Đồng thời, nó được cô để thu được (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-(dodecan-1,12-diylbis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua (11 mg, 0,009mmol, hiệu suất 60,9%) ở dạng chất rắn màu trắng.

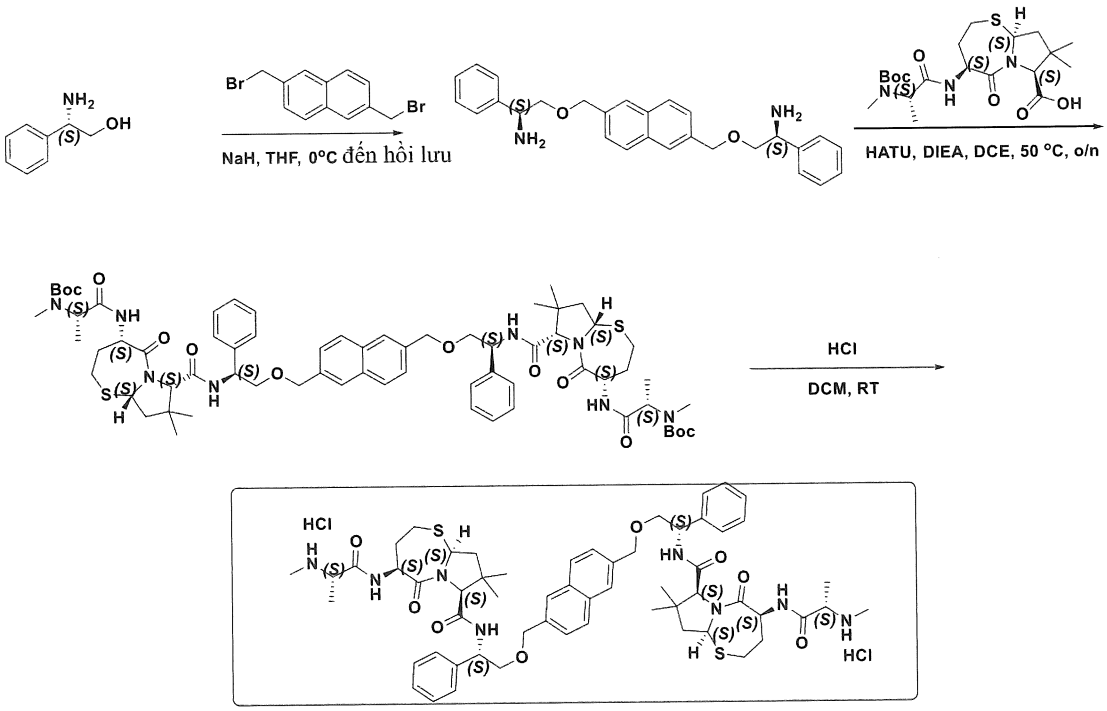
LCMS (ES, m/z): 546,1 $[M/2\text{-}HCl+H]^+$ (Calc M/2 –HCl+H=546,3), thời gian lưu 1,397 phút.

1H NMR(400 MHz, MeOD-d6): δppm 8,36 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,0Hz, 4H), 7,34-7,27 (t, 4H), 7,27-7,21 (t, 2H),5,51-5,43 (t, 2H), 5,12-5,05 (dd, J= 4,0, 4,0Hz, 2H), 4,75 (d, J=8,0Hz, 2H), 4,22(s, 2H),3,89(d, J=8,0Hz, 2H), 3,66- 3,59 (m, 4H),3,50-3,43 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,67 (d, J=4,0Hz, 6H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,29-2,20 (d, J= 16,0Hz, 2H), 2,06-1,99 (d, J= 12,0Hz, 2H),1,99-1,91 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 10H), 1,26 (s, 18H), 1,15 (s, 6H), 1,04 (s, 6H).

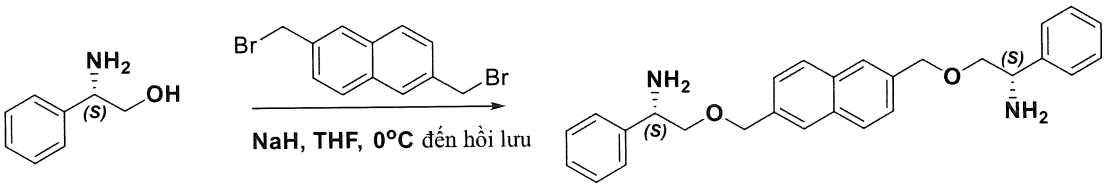
Ví dụ 62

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((naphtalen-2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-

(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



Tổng hợp (1S,1'S)-2,2'-((naphtalen-2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin)

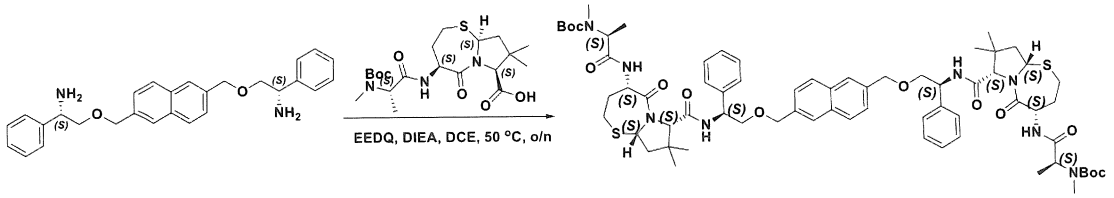


Dung dịch chứa (S)-2-amino-2-phenyletan-1-ol (480 mg, 3,5mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) ở 0℃ được bổ sung từng phần natri hydro (60%, phân tán trong parafin lỏng) (166 g, 4,1mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Sau đó 2,6-bis(bromometyl)naphtalen (500 mg, 1,6mmol) được nhỏ giọt và hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới 70℃. Nó được khuấy ở 70℃ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội nước đá (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 20mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (diclometan /metanol = 15:1) để cho (1S,1'S)-2,2'-((naphtalen-

2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (400 mg, 0,938mmol, hiệu suất 58,9%) ở dạng dầu màu đen.

LCMS (ES, m/z): 427,2 $[M+H]^+$, thời gian lưu 1,037 phút.

Tổng hợp di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((naphtalen-2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)



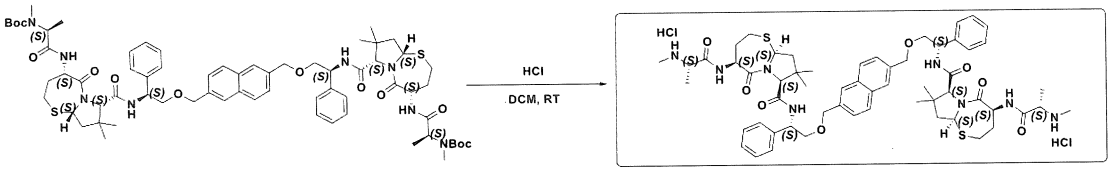
Dung dịch chứa axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (259 mg, 0,59mmol), etyl 2-etoxyquinolin-1(2H)-carboxylat (162 mg, 0,66mmol) và N,N-diisopropyletylamin (121 mg, 0,94mmol) trong 1,2-dicloetan (5mL) được bổ sung (1S,1'S)-2,2'-((naphtalen-2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-1-amin) (100 mg, 0,23mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dầu mỏ ete/etyl axetat = 1:4) để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (100 mg, 0,078mmol, hiệu suất 33,4%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (ES, m/z): 539,3 $[M/2-Boc+H]^+$, thời gian lưu 1,778 phút.

Bước sóng	214 nm/254nm
Thiết bị	Combi Flash
Cột	WelFlash® C18-I Hình cầu C18,20-40μm Cỡ 120g
Tốc độ dòng	20mL/phút

Phương pháp gradien	Thời gian (phút)	ACN	H_2O:
	0	5	95
	5	5	95
	50	45	55
	60	45	55
	90	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S)-((naphtalen-2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit)



Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S)-((naphtalen-2,6-diylbis(metylen))bis(oxy))bis(1-phenyletan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (92 mg, 0,072mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung 4 N axit clo hydric/dioxan (0,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn (20 mg, 0,017mmol, hiệu suất 24,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất được đông khô nhanh tiếp để loại bỏ cặn dung môi.

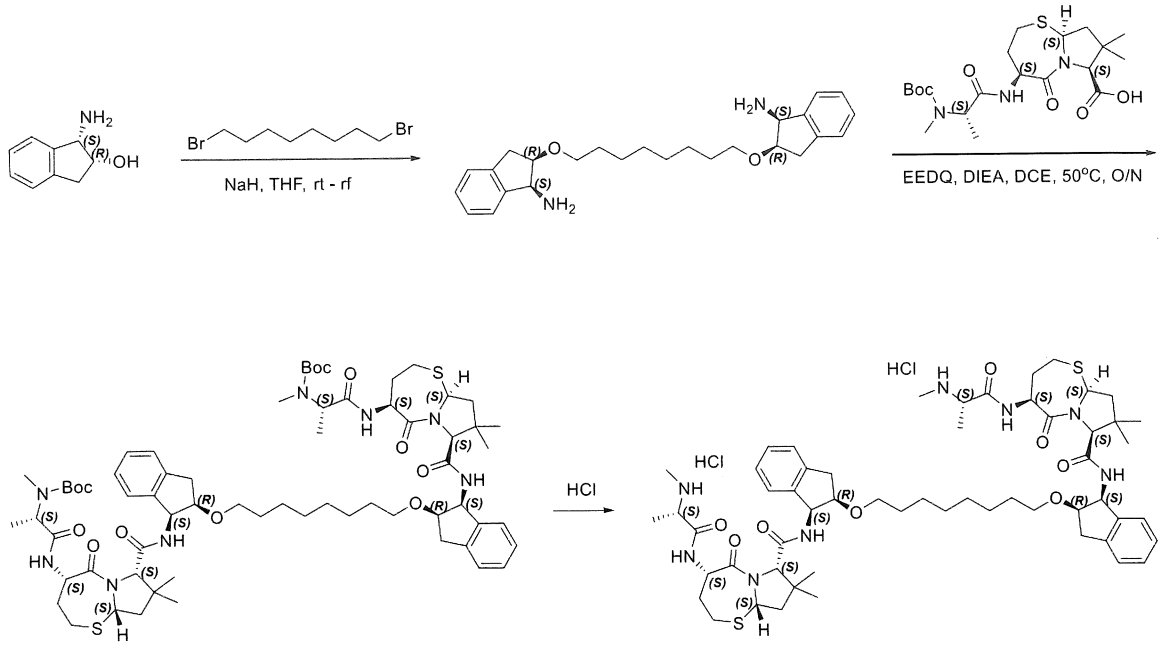
LCMS (ES, m/z): 1077,7 $[M-2HCl+H]^+$, thời gian lưu 1,426 phút.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,30 (s, 2H), 8,91 – 8,77 (m, 4H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,82 – 7,72 (m, 4H), 7,45 – 7,32 (m, 10H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 5,46 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,13 (dd, J = 13,3, 6,6 Hz, 2H), 4,74 – 4,59 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 3,90

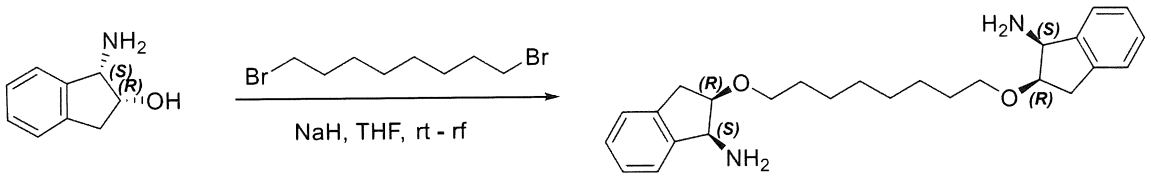
– 3,80 (m, 2H), 3,72 – 3,61 (m, 4H), 3,13 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,49 – 3,42 (m, 6H), 2,18 (dd, J = 12,5, 6,8 Hz, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 12,7, 8,8 Hz, 2H), 1,73 (dd, J = 22,5, 11,2 Hz, 2H), 1,40 – 1,33 (m, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,98 (s, 6H).

Ví dụ 63

(4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua

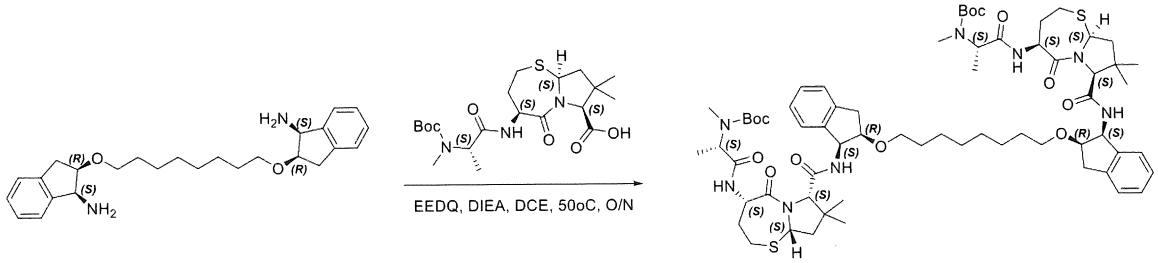


Tổng hợp (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis (2,3-dihydro-1H-inden-1-amin)



Dung dịch chứa (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (1,21 g, 8,09mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) ở 0°C được bổ sung từng phần natri hydro (60%, phân tán trong parafin lỏng) (380 mg, 9,57mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng một cách tự nhiên. Sau đó 1,8-dibromoctan (1,0 g, 3,68mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng Combi-Flash rửa giải với diclometan/ metanol = 10:1 và phương pháp sắc ký bản mỏng được phát triển với etyl diclometan/ metanol = 10/1 để cho sản phẩm mong muốn (170 mg, 0,42mmol, hiệu suất 11,4%) ở dạng dầu màu thẫm.

Tổng hợp di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat)



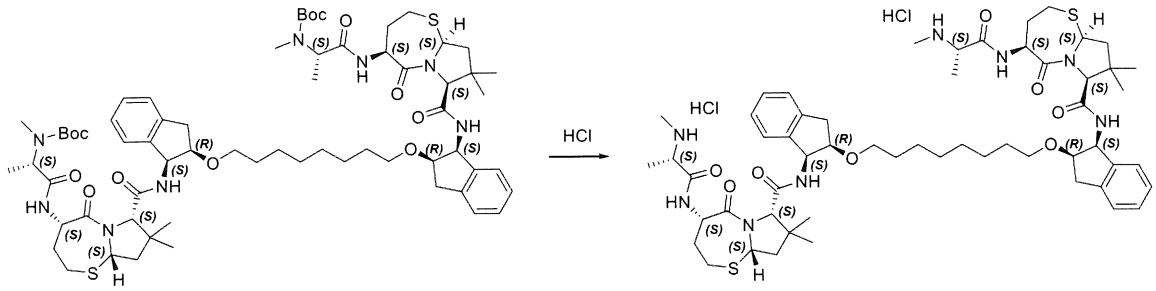
(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-1-amin) (150 mg, 0,367mmol) và (axit (4S,7S,9aS)-4-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanamido)-8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxylic (358 mg, 0,808mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) được bổ sung *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin (272 mg, 1,101mmol) và *N*,*N*-Diisopropyletylamin (189 mg, 1,468mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô. Nó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký bản mỏng được phát triển với etyl axetat / dầu mỏ ete = 3/1

để tạo ra sản phẩm thô. Sau đó sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được sản phẩm (150 mg, 0,119mmol, hiệu suất 32,4%) ở dạng chất rắn màu be.

LCMS (ES, m/z): 529,9 [1/2M – Boc + H]$^+$, thời gian lưu 2,027 phút.

Bước sóng	214 nm		
Thiết bị	nước 2545		
Cột	Gemini 5 u C18 150 × 21,2 mm		
Tốc độ dòng	20mL/phút		
Phương pháp gradien			
	Thời gian (phút)	ACN	H_2O:
	0	5	95
	10	50	50
	60	100	0
	100	100	0

Tổng hợp (4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-N,N'-((1S,1'S,2R,2'R)-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(8,8-dimetyl-4-((S)-2-(metylamino)propanamido)-5-oxooctahydropyrolo[2,1-b][1,3]thiazepin-7-carboxamit) dihydroclorua



Dung dịch chứa di-tert-butyl ((2S,2'S)-(((4S,4'S,7S,7'S,9aS,9a'S)-((((1S,1'S,2R,2'R)-(octan-1,8-diylbis(oxy))bis(2,3-dihydro-1H-inden-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(carbonyl))bis(8,8-dimetyl-5-oxooctahydropyrolo[2,1-

b][1,3]thiazepin-7,4-diyl))bis(azanediyl))bis(1-oxopropan-1,2-diyl))bis(metylcarbamat) (150 mg, 0,119mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung 4 N axit clo hydric trong dioxan (0,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn (85 mg, 0,075mmol, hiệu suất 63,1%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (ES, m/z): 1058,8 $[M–2HCl+H]^+$ (Calc M–2HCl+H=1059,6), thời gian lưu 1,348 phút.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δppm 9,50 (s, 2H), 8,93 (s, 2H), 8,87 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 8H), 5,51 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,33 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 4,78 – 4,70 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (dd, J = 9,3, 4,1 Hz, 2H), 3,89 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 2H), 3,44 – 3,38 (m, 4H), 3,20 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,27 – 2,11 (m, 4H), 1,89 – 1,76 (m, 4H), 1,47 – 1,36 (m, 10H), 1,24 – 1,17 (m, 8H), 1,08 (s, 6H), 1,06 (s, 6H).

- ***Thử nghiệm đảo ngược khả năng tiềm tàng Jurkat.***

Các dòng HIV-luxiferaza Jurkat được duy trì trong môi trường RPMI 1640 (Gibco by Life Technologies) chứa 10% (thể tích/thể tích) bào thai bò (SAFC/Sigma-Aldrich) và 25 đơn vị/mL Penixilin, 25 đơn vị/mL streptomyxin (Gibco by Life Technologies), và được chia theo tỷ lệ 1:4 cứ 3 đến 4 ngày để duy trì mật độ tế bào ~0,3 đến 1 triệu tế bào/mL. Các dòng Jurkat được duy trì bằng EFV 500nM bổ sung trong môi trường. Ba dòng tế bào Jurkat (C16, I15, và N6), mỗi dòng mang một hoặc hai provirut HIV đã được hợp nhất biểu hiện gen chỉ thị luxiferaza, được bổ sung với lượng như nhau đối với tổng số 5000 tế bào/lỗ vào đĩa 384 lỗ chứa hợp chất chuẩn độ. Thử nghiệm đáp ứng liều được thực hiện trên hợp chất được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO; Fisher Scientific, Merelbeke, Belgium) được phân tán trong hai lần chuẩn độ 14 điểm, theo dãy 3 lần sử dụng máy phân tán giọt D300e Digital (Hewlett-Packard) để tạo ra nồng độ thử nghiệm cuối từ 10 μM đến 2,1 pM trong 50 μL môi trường ở nồng độ cuối cùng 0,5% DMSO (thể tích/thể tích). Các tế bào và hợp chất được ủ ở 37°C

trong 48 giờ, nếu không có chỉ định nào khác, sau đó bổ sung 20 µL Luxiferaza Steady-Glo® (Promega). Mức phát quang thu được từ việc cảm ứng luxiferaza đã được biểu hiện virut được đo sử dụng máy đọc đĩa nhiều nhãn EnVision 2102 (Perkin Elmer). Mối tương quan đáp ứng liều được phân tích bằng GraphPad PRISM 6 sử dụng mô hình hồi quy logitic bốn thông số để tính toán nồng độ của hợp chất cho đáp ứng liều bằng một nửa mức tối đa (EC_{50}) và tỷ lệ tối đa hoạt hóa được so sánh với tá dược đối chứng.

Các kết quả thu được từ thử nghiệm nêu trên được nêu trong Bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ số	**EC50 (nM)**
1	47,0
2	585,1
3	80,5
4	387,2
5	53,6
6	7051
7	141,5
8	2,4
9	90,3
10	43,4
11	324,0
12	6,8
13	9,3
14	8,4
15	15,3
16	10,1
17	20,7
18	22,3
19	9,4

20	11,9
21	13,0
22	8,8
23	55,5
24	47,9
25	61,8
26	69,1
27	52,2
28	53,7
29	89,5
30	65,4
31	25,8
32	165,5
33	5,5
34	36,3
35	9,0
36	9,5
37	10,9
38	50,7
39	51,8
40	6,1
41	51,6
42	6,8
43	43,4
44	20,4
45	183,1
46	127,2
47	1,2

48	11,6
49	466,4
50	95,9
51	24,0
52	243,3
53	178,0
54	32,0
55	429,2
56	2,9
57	8,5
58	4,5
59	13,3
60	3,5
61	11,8
62	4,2
63	11,6

Dữ liệu dược động học

Dữ liệu dược động học (PK) ở loài gặm nhấm của một vài hợp chất mô phỏng SMAC có Công thức I được so sánh với dữ liệu PK của SMACm AZD5582 (Fig. 1). Như có thể thấy trên Fig. 1, đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian đối với Hợp chất có Công thức I chỉ ra mối quan hệ PK so với đường cong của AZD5582.

Cảm ứng gen NFkB2

$5X10^5$ tế bào T CD4 của vật cho khỏe mạnh được xử lý trong 24h với việc pha loãng theo dãy của hợp chất bắt đầu ở 1,0μM ở mức gấp 6 lần, 7 vị trí. ARN toàn phần được phân lập sử dụng kit RNEasy Mini (Qiagen) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Bộ dò đoạn mồi TagMan sau đây được lấy theo nguồn từ Applied Biosystems:

Hs00174517_m1 (NFKB2) và Hs02800695 (HPRT1). PCR thời gian thực trên cơ sở TagMan (Fast Virus 1-Step Master Mix, Applied Biosystems) được sử dụng để khuếch đại các gen chủ quan tâm. Sự biểu hiện gen được chuẩn hóa thành HPRT1 và phương pháp (ΔΔCT) về chu trình ngưỡng so sánh (CT) được sử dụng đối với sự thay đổi tương đối theo lần của sự biểu hiện gen như được so sánh với các tế bào không được xử lý. Dữ liệu được phân tích bằng hệ PCR theo thời gian thực QuantStudio3. Các kết quả được đưa ra trong bảng 4.

Dòng p100/p52 WB

Nuôi cấy tế bào và điều trị

Việc nuôi cấy tế bào được thiết lập để đánh giá một vài hợp chất SMACm. Các tế bào PBMC được làm đông lạnh từ vật cho khỏe mạnh được làm tan và được cấy trong 2mL các đĩa lỗ sâu ở $2x10^6$ tế bào/ml. Việc pha loãng theo dãy của mỗi hợp chất được thực hiện ở mức pha loãng 1:6 gấp 7 lần với liều cuối bắt đầu là 1000nM. Sau đó, các tế bào được kết hợp với hợp chất và để ở 37° trong 24h. Vào ngày sau đó, các tế bào được tạo viên và được đặt ở -80^0 cho đến khi phân giải.

Thu toàn bộ dịch phân giải tế bào

Trong quá trình điều chế dịch phân giải tế bào, các viên tế bào được đông lạnh và phân ước của dung dịch đệm phân giải tế bào NP40 (Invitrogen, Part# FNN0021), cũng như phân ước của 10x hỗn hợp chất ức chế proteaza (Sigma, Part# P-2714) được làm tan trên băng. Ngay khi được làm tan, dung dịch đệm phân giải hoàn toàn được điều chế bằng cách bổ sung 10% thể tích cuối hỗn hợp PI vào dung dịch đệm NP40 và sau đó bổ sung với thể tích đủ của 0,1 M PMSF (Sigma, Part# 93482) và 1 M DTT (Sigma, Part# 43816) để tạo ra nồng độ cuối của mỗi chất là 1 mM trong dung dịch đệm phân giải hoàn toàn. Sau đó, quá trình phân giải tế bào được thực hiện bằng cách tạo huyền phù lại mỗi viên tế bào trong 30 µL/10^6 tế bào, sau đó ủ trên băng trong 30 phút kèm theo tạo xoáy mạnh cách nhau 10 phút. Sau đó, các tế bào đã được phân giải được ly tâm ở 13K vòng/phút trong 10 phút ở 4°C trong máy vi ly tâm đã được làm lạnh. Sau đó, các dịch nổi trên bề mặt (dịch phân giải) được chuyển vào ống vi ly tâm mới và

được bảo quản ở -80° hoặc được sử dụng ngay lập tức đối với protein và phân tích thấm Western.

Quy trình vi đĩa Bradford

Nồng độ protein đối với mỗi dịch phân giải được xác định sử dụng thử nghiệm Bradford tương hợp với việc làm sạch (Pierce, Part# 23246) theo hướng dẫn sử dụng vi đĩa của nhà sản xuất.

Tách protein và phát hiện miễn dịch

Phân tích Western mao quản được tiến hành sử dụng hệ ProteinSimple Jess. Toàn bộ 1ug dịch phân giải tế bào được điều chế theo quy trình được đưa ra cung cấp bởi ProteinSimple. Kháng thể sơ cấp đối với p100/p52 (Cell, Signaling #3017) được pha loãng 1:10 để dùng trong hệ Jess. Mô đun tách cột mao quản (SM-W004) 12-230 kDa Jess Seperation Module được sử dụng liên hợp với thể tiếp hợp NIR thứ cấp kháng thỏ (043-819). Mô đun tách bao gồm các đĩa được nạp sẵn mà các mẫu, kháng thể sơ cấp và thứ cấp, cũng như chất phản ứng chuẩn hóa protein và chất pha loãng được nạp vào để tiến hành tách và phát hiện. Ngay khi thử nghiệm được tiến hành, sau đó dữ liệu được phân tích sử dụng phần mềm Compass được cung cấp bởi ProteinSimple.

Phân tích thấm miễn dịch

Ngoài việc điện di mao quản, thử nghiệm thấm miễn dịch truyền thống được thực hiện, 10 µg dịch phân giải tế bào được đưa trong một lỗ vào 4-20% gel Tris-Glyxin SDS-PAGE. Protein từ các gel SDS-PAGE được chuyển vào các gói chuyển Turbo Midi PVDF (BioRad) sử dụng quy trình "MW được trộn" cho một gel Midi Format (dòng không đổi 2,5A lên đến 25V, trong 7 phút) của hệ chuyển Trans-Blot Turbo (Bio-Rad) với Trans-Blot được tạo ra sẵn theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau khi chuyển, các màng PVDF được phong bế trong 5% albumin huyết thanh bò (BSA) trong 1x TBS (BioRad) với 0,1% Tween-20 trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng kèm theo lắc nhẹ. Kháng thể sơ cấp được bổ sung và được ủ qua đêm ở 4°C (kháng p100/p52, Cell

Signaling Technology #3017, 1:1000; thể tiếp hợp kháng Actin-HRP, Abcam #49900, 1:30,000). Sau khi nhuộm sơ bộ, màng được rửa ba lần bằng 1x nước muối đệm Tris (TBS)+0,1% TWEEN® 20 trong 10 phút với mỗi lần rửa. Sau khi rửa, màng được ủ trong 5% BSA trong 1x TBS+0,1% TWEEN® 20 với kháng thể thứ cấp thích hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi nhuộm thứ cấp, màng được rửa hai lần trong 10 phút với 1x TBS+0,1% TWEEN® 20 tiếp đó là rửa 10 phút bằng 1x TBS. Sau đó, màng được thấm khô bằng giấy lọc và hình ảnh được bắt giữ của màng không được phát triển trên hệ thống chụp ảnh ChemiDoc MP sử dụng phần mềm Image Lab (BioRad). Chất phản ứng ECL đủ (GE Healthcare) được sử dụng để bao phủ màng và một loạt hình ảnh được chụp bắt đầu bằng 0,001 giây và nhân đôi đến nhân ba thời gian tiếp xúc cho đến khi phát quang từ màng được phát triển bão hoà hình ảnh. Sau đó, màng được phát triển được rửa ba lần bằng 1x TBS trong 5 phút để loại bỏ chất phản ứng ECL dư và sau đó được bảo quản ở 4°C trong 1x TBS đủ để ngập chìm toàn bộ màng. Sau đó, thiết bị đo mật độ ảnh của màng được phát triển được thực hiện sử dụng phần mềm Image Lab. Một số màng được phân tách trong một phút dung dịch đệm phân tách thấm Minute Plus Western (GM Biosciences) và sau đó rửa ba lần trong 10 phút bằng 1x TBS. Sau đó, màng đã được phân tách được phong bế trong 5% BSA trong 1x TBS+0,1% TWEEN® 20 trong một giờ và dò lại qua đêm bằng kháng thể sơ cấp mới. Kết quả của thử nghiệm dòng p100/p52 WB được đưa ra trong bảng 4.

ARN của HIV liên kết với tế bào (caARN)

Trong pha sản sinh chu trình vòng đời virut, HIV sản sinh lượng lớn các bản sao được phân cắt một cách biệt hóa thường được gọi là ARN của HIV liên kết với tế bào (cell-associated HIV RNA - ca-HIV ARN) nằm trong một vài tế bào đã nhiễm. Trong các cá thể đã nhiễm HIV trong việc trị liệu kháng retrovirut (antiretroviral therapy - ART) kìm hãm, sự thay đổi nồng độ ca-HIV ARN là thước đo đại diện được chấp nhận về hiệu quả đảo ngược tính tiềm tàng của HIV.

Để đo ca-HIVARN, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được tách ra từ bạch cầu thu được bằng cách phân tách bạch cầu dòng liên tục. Toàn bộ các tế bào T $CD4^+$ được tách ra từ PBMC bằng cách chọn lọc âm sử dụng kit làm giàu tế bào T CD4+

người EasySep (StemCell, Vancouver, Canada) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các tế bào T CD4+ nghỉ được phân lập bằng cách chọn lọc âm bằng cột từ miễn dịch như mô tả trước đó (25) và được bảo quản đông khô ngay lập tức hoặc được duy trì trong hai ngày trong môi trường IMDM (Gibco), 10% FBS, 2μg/mL IL-2 (Peprotech), và kháng retrovirut để ngăn ngừa sự lan tràn virut.

Để xử lý SMACm, ba đến năm bản sao của 2-5x10^6 tế bào T CD4+ được xử lý trong 48 giờ ở 37°C trong 1mL môi trường RPMI 1640, 10% FBS, 10μg/mL enfuvirtit (Sigma), và 200 nM rilpivirine. 10nM phorbol 12-myristat 13-axetat (PMA; Sigma) với 1μM ionomycin (Sigma) được sử dụng làm đối chứng dương để hoạt hóa LRA và 0,2% Tá dược DMSO được sử dụng làm đối chứng âm. Sau khi xử lý, các tế bào được phân giải và ARN và ADN được chiết đồng thời sử dụng kit an AllPrep 96 ARN/ADN (Qiagen, Valencia, CA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất, điều chỉnh thể tích của dung dịch đệm phân giải đến 0,6mL, bổ sung việc xử lý DNaza I trên cột (Qiagen) và pha loãng ARN trong 50μL nước.

RT-qPCR được thực hiện ba lần đối với mỗi trong số ba lỗ giống nhau sử dụng TaqMan Fast Virus 1-step RT-qPCR Master Mix (Applied Biosciences) với 5□L ARN được phân lập và 900nM đoạn mồi HIV capsid HIV-gag (5'-ATCAAGCAGCTATGCAAATGTT-3' (SEQ ID NO: 1)) và gag đảo (5'-CTGAAGGGTACTAGTAGTTCCTGCTATGTC-3' (SEQ ID NO: 2)) và 250nM đoạn mồi FAM/ZEN/IABFQ HIV gag (5'-ACCATCAATGAGGAAGCTGCAGAATGGGA-3' (SEQ ID NO: 3)). Các mẫu được khuếch đại và dữ liệu được thu gom sử dụng hệ PCR thời gian thực QuantStudio™ 3 (Applied Biosystems) với điều kiện chu trình như sau: một chu trình ở 50°C trong 5 phút (phiên mã đảo), một chu trình ở 95°C trong 20 giây (bật hóa trancriptaza đảo), và 50 chu trình ở 95°C trong 3 giây và 60°C trong 20 giây (biến tính và ủ/mở rộng).

Các bản sao HIV gag ARN tuyệt đối của HIV/phản ứng được xác định sử dụng tiêu chuẩn HIV gag gBlock qPCR tương ứng trình tự ADN của sản phẩm qPCR (5'-ATCAAGCAGCCATGCAAATGTTAAAAGAGACCATCAATGAGGAAGCTGCAGAATGGGATAGATTGCATCCAGTGCATGCAGGGCCTATTGCACCAGGCCA

GATGAGAGAACCAAGGGGAAGTGACATAGCAGGAACTACTAGTACCCTTC AG-3' (SEQ ID NO: 4); Integrated DNA Technologies), và các bản sao được chuẩn hóa để đếm tế bào như được xác định bởi kính hiển vi trường sáng. Hiệu quả RT-qPCR được yêu cầu là nằm trong khoảng từ 90% đến 110%. Các giá trị thử nghiệm với tín hiệu dương mà nhỏ hơn giới hạn phát hiện dưới (lower limit of detection - LLOD) của bảy bản sao HIV gag/phản ứng được điều chỉnh đến LLOD. Phân tích được thực hiện sử dụng QuantStudio™ Design và phần mềm phân tích (Applied Biosystems) và gói phần mềm R (được mô tả chi tiết dưới đây).

Được thể hiện trong Bảng 4 là dữ liệu so sánh dữ liệu của thử nghiệm Jurkat EC50, p100/p52 WB, thử nghiệm cảm ứng gen NFkB2 và thử nghiệm caARN của một vài dạng mô phỏng SMAC được bộc lộ ở đây với các mô phỏng cạnh tranh.

Hợp chất theo sáng chế (tức là hợp chất của Ví dụ 33, 13, 42, 40 và 20), là SMACm dime tiềm năng có khả năng để hoạt hóa con đường ncNF-kB và cảm ứng sự biểu hiện HIV. Các phân tử này làm suy yếu cIAP1 và cIAP2 một cách hiệu quả, dẫn đến việc phân cắt p100 để giải phóng p52, hoạt hóa con đường ncNF-kB và cảm ứng sự biểu hiện HIV. Hơn nữa, chúng có các đặc tính để thực hiện con đường ncNF-kB in vivo. Cụ thể, tin rằng hợp chất của Ví dụ 13 và 20 có đặc tính kết hợp tốt nhất của các đặc tính đáng ngạc nhiên và bất ngờ.

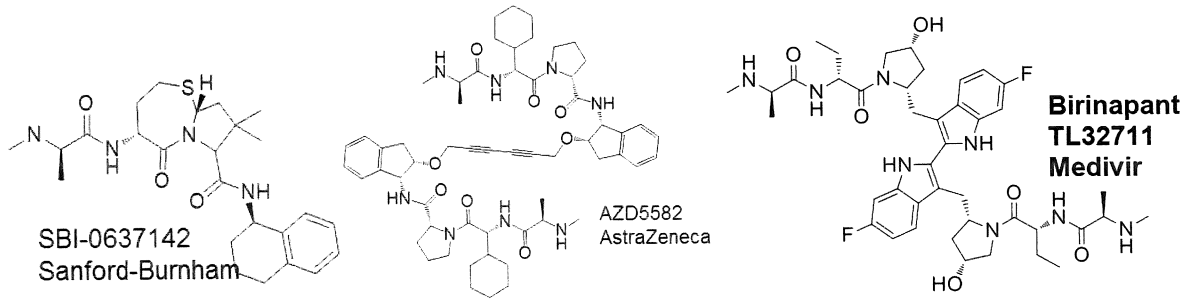
Bảng 4: Tóm tắt về các dạng mô phỏng SMAC được bộc lộ ở đây với các dạng mô phỏng khác

	AZD-5582	**Birinapant**	**SBI-0637142**	**Công thức F US20190135861A1**	**Ví dụ (Ex) 33**	**Ví dụ 13**	**Ví dụ 42**	**Ví dụ 40**	**Ví dụ 20**
Jurkat EC50 (nM)	8	200	1	~1000	5,5	9,3	6.8	6,1	11,9
Thấm	63	1000	100-	>1000	158	12,6	3,1	1	3,1

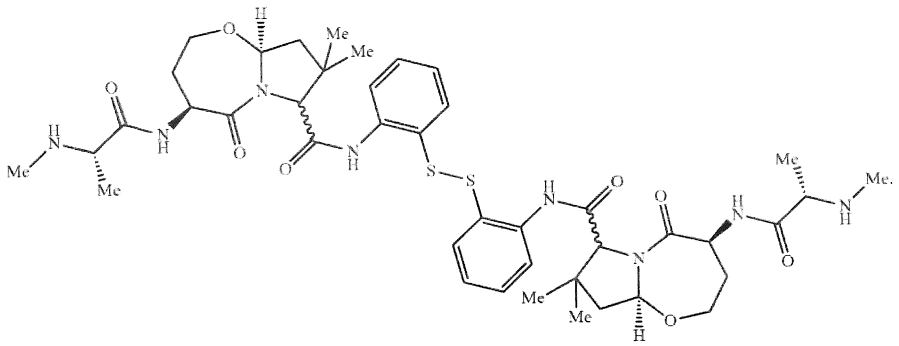
Western (WB) p100/p52 EC50 (nM)			1000						
Cảm ứng gen NFkB2 EC50 (nM)	28	>1000	18000	Không được thử nghiệm	46	73	3,6	11	75
Nồng độ hiệu quả thấp nahats của caARN được quan sát	10	>1000	>1000	Không được thử nghiệm	10	10	10	10	10

"Ex" có nghĩa là Ví dụ

trong đó:



và dime được mô tả là SBI có Công thức F:



Độc tính tế bào

Khả năng sống của các tế bào Jurkat được xác định sử dụng thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiter-Glo® Luminescent (Promega), phương pháp đồng nhất để xác định nồng độ ATP trong lỗ môi trường nuôi cấy, mà tương ứng với sự có mặt của các tế bào có hoạt tính trao đổi chất trong môi trường nuôi cấy. Các tế bào này được nuôi cấy khi được chỉ định ở một nơi khác đối với các thử nghiệm Jurkat. Để đánh giá độc tính qua trung gian SMACm trong ngữ cảnh của TNFa 10ng/mL TNFa (R&D Systems) được bổ sung vào môi trường nuôi cấy với tỷ lệ A chứa các tế bào được loại bỏ và 30 μL chất phản ứng Promega CellTiter-Glo® được bổ sung vào mỗi lỗ chứa các tế bào và mức độ phát quang được đo sử dụng máy đọc đĩa Perkin Elmer EnVision. Mối tương quan đáp ứng liều được phân tích bằng GraphPad PRISM 6 sử dụng mô hình hồi quy logitic bốn thông số để tính toán nồng độ của hợp chất mà làm giảm khả năng sống tế bào 50% khi được so sánh với các đối chứng không được xử lý (CC_{50}).

Các nỗ lực được tiến hành để đảm bảo độ chính xác đối với số lượng đã sử dụng (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v.) nhưng một số sai số và độ lệch thử nghiệm cần được tính toán.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận biết được nhiều phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây, mà có thể được sử dụng trong việc nghiên cứu đối tượng được mô tả ở đây. Sáng chế không bị giới hạn chỉ ở các phương pháp và nguyên liệu đã được mô tả.

Nếu không được xác định theo cách khác, các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học sử dụng ở đây có nghĩa tương tự như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình

trong lĩnh vực kỹ thuật mà đối tượng này thuộc về, và phù hợp với: Singleton et al (1994) Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 2nd Ed., J. Wiley & Sons, New York, NY; và Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York..

Trong bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ, các từ "gồm," "bao gồm," và "gồm có" được sử dụng với nghĩa không loại trừ, ngoại trừ trong đó ngữ cảnh yêu cầu theo cách khác. Cần hiểu rằng các phương án được mô tả ở đây bao gồm "cấu thành" và/hoặc "về cơ bản cấu thành từ" các phương án.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng," khi tham chiếu đến giá trị có nghĩa là bam hàm các biến thiên, theo một số phương án là ± 50%, theo một số phương án là ± 20%, theo một số phương án là ± 10%, theo một số phương án là ± 5%, theo một số phương án là ± 1%, theo một số phương án là ± 0,5%, và theo một số phương án là ± 0,1% so với lượng cụ thể, như vậy các biến thiên là thích hợp để tiến hành phương pháp được bộc lộ hoặc dùng chế phẩm được bộc lộ.

Khi khoảng giá trị được đưa ra, cần hiểu rằng mỗi giá trị xen giữa, tới một phần mười của giới hạn dưới, nếu ngữ cảnh không được chỉ ra rõ ràng theo cách khác, nằm giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng này và giá trị được nêu hoặc giá trị xen giữa khác bất kỳ khác trong khoảng được nêu đó, được bao hàm. Các giới hạn trên và giới hạn dưới của các khoảng nhỏ này có thể độc lập bao gồm trong các khoảng nhỏ hơn cũng được bao hàm, có thể có giới hạn loại trừ cụ thể bất kỳ trong khoảng được nêu. Trong đó khoảng được nêu bao gồm một hoặc cả hai giới hạn, khoảng ngoại trừ một trong hai hoặc hoặc cả hai giới hạn được bao gồm đó cũng được bao gồm.

Nhiều cải biến và các phương án khác được nêu ở đây là có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tạo ra đối tượng có liên quan đến lợi ích của sáng chế được thể hiện trong phần mô tả trên đây và các hình vẽ kèm theo. Do đó, cần phải hiểu rằng đối tượng không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể được bộc lộ và các cải biến và các phương án khác được dự định để bao gồm trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mặc dù các thuật ngữ cụ thể được sử dụng ở đây, nhưng chúng được

sử dụng chỉ với nghĩa chúng và mang tính mô tả và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited
The University of North Carolina at Chapel Hill
ViiV Healthcare Company
De La Rosa, Martha
Tai, Vincent
Tang, Jun
Dunham, Richard
Margolis, David

<120> HỢP CHẤT HỮU ÍCH TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM VIRUT GÂY SUY GIẢM MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI (HIV) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> PR66692

<150> 62773563
<151> 2018-11-30

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 22
<212> ADN
<213> đoạn mồi tổng hợp

<400> 1
atcaagcagc tatgcaaatg tt 22

<210> 2

<211> 30

<212> ADN

<213> đoạn mồi tổng hợp

<400> 2

ctgaagggta ctagtagttc ctgctatgtc 30

<210> 3

<211> 29

<212> ADN

<213> đoạn dò tổng hợp

<400> 3

accatcaatg aggaagctgc agaatggga 29

<210> 4

<211> 152

<212> ADN

<213> Đối chứng chuẩn tổng hợp

<400> 4

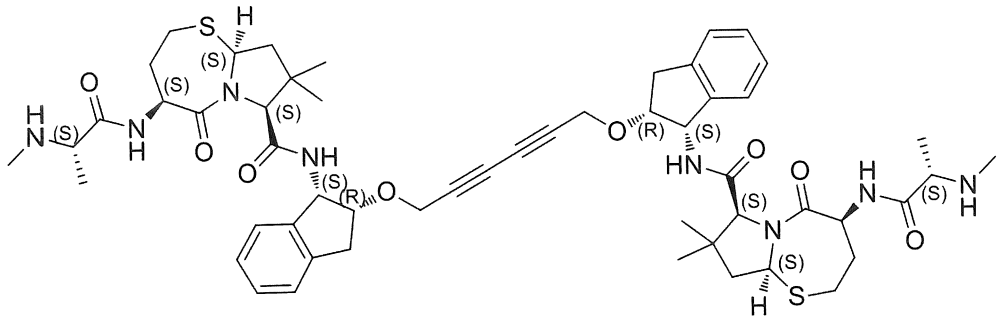
atcaagcagc catgcaaatg ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata 60

gattgcatcc agtgcatgca gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa 120

gtgacatagc aggaactact agtacccttc ag 152

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có cấu trúc:



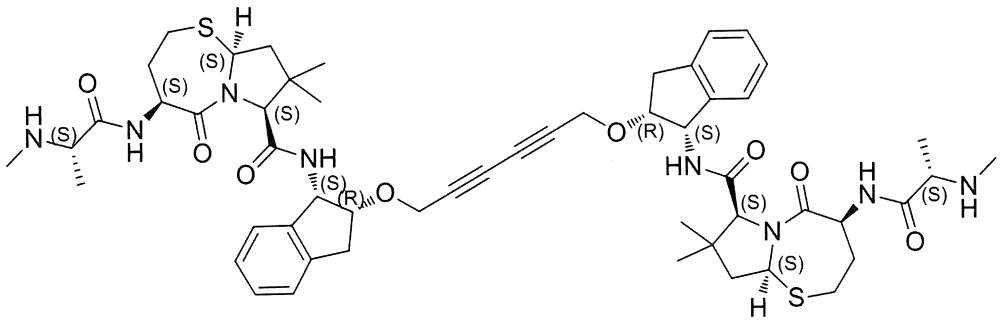
hoặc muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó muối này là muối hydroclorua.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 2, trong đó muối hydroclorua là muối dihydroclorua.

4. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, và tá dược dược dụng.

5. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc:



6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 5, và tá dược dược dụng.

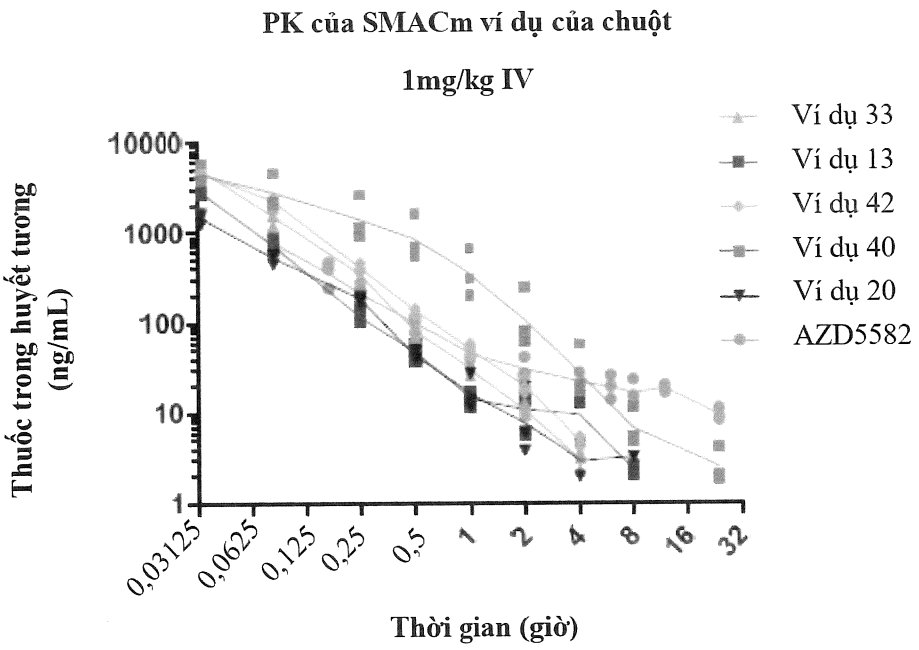

PK của SMACm ví dụ của chuột
1mg/kg IV
Thuốc trong huyết tương (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0,03125
0,0625
0,125
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
Thời gian (giờ)
Ví dụ 33
Ví dụ 13
Ví dụ 42
Ví dụ 40
Ví dụ 20
AZD5582

FIG. 1