(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) **1-0044629**

(51)[2020.01] **C07D 498/18**; C07D 519/00; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2020-06959 (22) 29/04/2019
(86) PCT/US2019/029737 29/04/2019 (87) WO2019/212990 A1 07/11/2019
(30) 62/665,435 01/05/2018 US; 62/752,874 30/10/2018 US; 62/836,036 18/04/2019 US
(45) 25/04/2025 445 (43) 26/04/2021 397A
(71) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)
700 Saginaw Drive, Redwood City, California 94063, US
(72) PITZEN Jennifer (DE); GLIEDT Micah James Evans (US); BURNETT G. Leslie (US); AGGEN James Bradley (US); KISS Gert (DE); CREGG James Joseph (US); SEMKO Christopher Michael (US); WON Walter (US); WANG Gang (CN); LEE Julie Chu-Li (US); THOTTUMKARA Arun P. (US); GILL Adrian Liam (GB); MELLEM Kevin T. (US).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) CHẤT TƯƠNG TỰ RAPAMYXIN LIÊN KẾT Ở VỊ TRÍ C40, C28 VÀ C32 LÀM CHẤT ỨC CHẾ MỤC TIÊU CỦA RAPAMYXIN Ở ĐỘNG VẬT CÓ VÚ (MTOR)

(21) 1-2020-06959

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (mTOR). Cụ thể, các phương án hướng đến các hợp chất và dược phẩm gây ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú, các phương pháp điều trị bệnh do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian và các phương pháp tổng hợp các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (mTOR). Cụ thể, các phương án hướng đến các hợp chất và chế phẩm gây ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú, các phương pháp điều trị bệnh do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian và các phương pháp tổng hợp các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của rapamyxin (mTOR) ở động vật có vú là serine-threonine kinaza liên quan đến các kinaza lipit của họ phosphoinositide 3-kinaza (PI3K). Mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú tồn tại ở hai phức hợp, phức hợp mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú 1 (mTORC1) và phức hợp mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú 2 (mTORC2), được điều chỉnh khác nhau, có các đặc tính cơ chất riêng biệt và nhạy cảm khác nhau với rapamyxin. mTORC1 tích hợp các tín hiệu từ các thụ thể yếu tố tăng trưởng với tình trạng dinh dưỡng tế bào và kiểm soát mức độ dịch mã mARN phụ thuộc vào nắp bằng cách điều chỉnh hoạt tính của các thành phần dịch mã quan trọng như protein gắn nắp và gen đột biến gây bệnh ung thư eIF4E.

Tín hiệu mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú đã được giải mã ngày càng chi tiết. Dược lý học khác nhau của các chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú đặc biệt có nhiều thông tin. Chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú được báo cáo đầu tiên, Rapamyxin hiện được hiểu là chất ức chế không hoàn toàn mTORC1. Rapamyxin là một chất ức chế mTORC1 chọn lọc thông qua liên kết với miền liên kết Rapamyxin FK506 (FRB) của mục tiêu của rapamyxin ở

động vật có vú kinaza với sự hỗ trợ của protein liên kết FK506 12 (FKBP12). Miền FRB của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể truy cập được trong phức hợp mTORC1, nhưng ít hơn trong phức hợp mTORC2. Điều thú vị là, hiệu lực của các hoạt tính ức chế chống lại các chất nền xuôi chiều của mTORC1 bằng cách xử lý Rapamyxin được biết là khác nhau giữa các chất nền mTORC1. Ví dụ, Rapamyxin ức chế mạnh quá trình phosphoryl hóa chất nền mTORC1 S6K và gián tiếp phosphoryl hóa protein xuôi chiều ribosom S6 kiểm soát quá trình phát sinh ribosom. Mặt khác, Rapamyxin chỉ cho thấy hoạt tính ức chế một phần chống lại sự phosphoryl hóa của 4E-BP1, một chất điều hòa chính của eIF4E kiểm soát sự khởi tạo dịch mã phụ thuộc CAP. Do đó, các chất ức chế hoàn chỉnh hơn tín hiệu mTORC1 là được quan tâm.

Một nhóm chất ức chế "vị trí ATP" thứ hai của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú kinaza đã được báo cáo. Nhóm chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú này sẽ được gọi là TORi (chất ức chế TOR tại vị trí ATP). Các phân tử cạnh tranh với ATP, chất nền cho phản ứng kinaza, ở vị trí hoạt tính của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú kinaza (và do đó cũng là chất ức chế vị trí hoạt tính của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú). Kết quả là, các phân tử này ức chế quá trình phosphoryl hóa xuôi chiều của một loạt các chất nền.

Mặc dù sự ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể có tác dụng ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa 4E-BP1, những tác nhân này cũng có thể ức chế mTORC2, dẫn đến một khối kích hoạt Akt do ức chế sự phosphoryl hóa Akt S473.

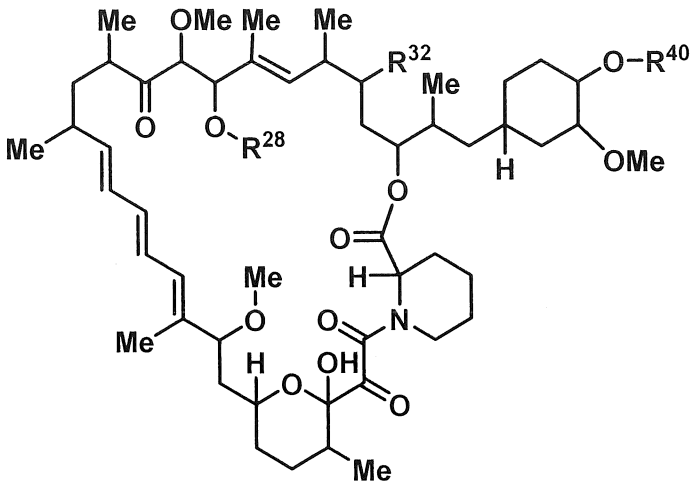
Được bộc lộ trong tài liệu này, ngoài những điều khác, là chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú. Theo một số phương án, hợp chất bộc lộ ở đây là các chất ức chế chọn lọc hơn của mTORC1 so với mTORC2. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này là chất ức chế chọn lọc hơn của mTORC2

so với mTORC1. Theo một số phương án, các hợp chất bộc lộ trong tài liệu này không thể hiện sự khác biệt về độ chọn lọc giữa mTORC1 và mTORC2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú. Sáng chế còn bộc lộ quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, các chế phẩm dược phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng các hợp chất và chế phẩm đó trong việc kiểm soát các bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ic:



(Ic)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, = O, -OR^3, -N_3, hoặc –O-C(=Z^1)-R^{32a};

R^{28} là –H, (C_1-C_6)alkyl, hoặc –C(=Z^1)-R^{28a};

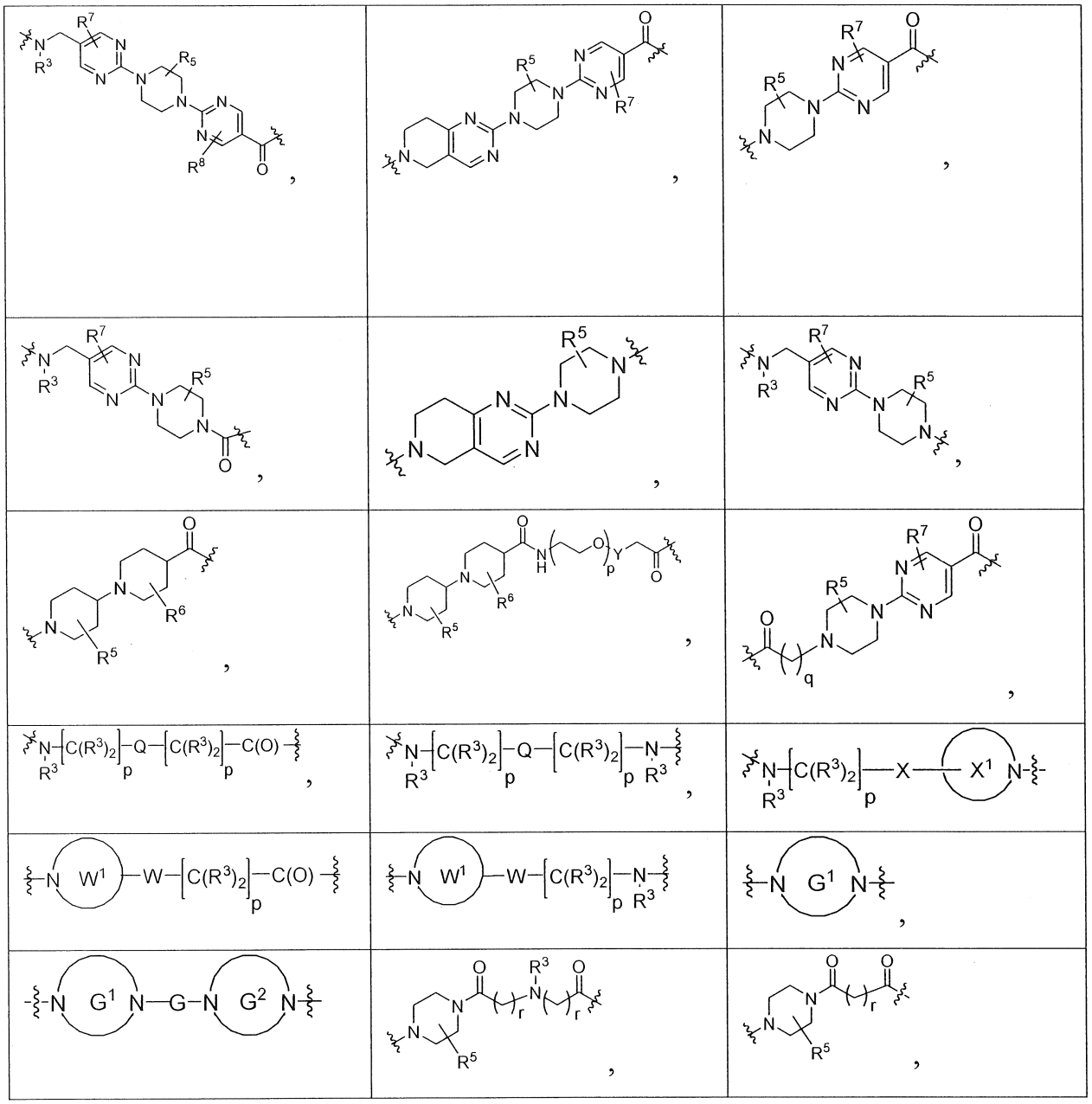
R^{40} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{40a};

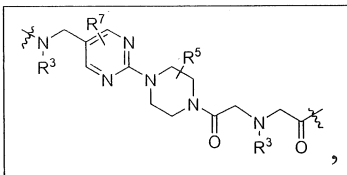
trong đó khi R^{28} và R^{40} là H, thì R^{32} không phải là = O;

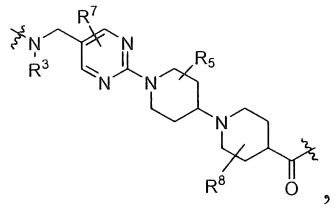
mỗi Z^1 độc lập là O hoặc S;

R^{28a}, R^{32a} và R^{40a} độc lập là $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$; -O-(C_1-C_6)alkyl; hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ $–NO_2$ và halogen;

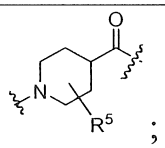
A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ




,


,

và


;

trong đó liên kết ở phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$ hoặc L^2; và trong đó liên kết ở phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3;

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

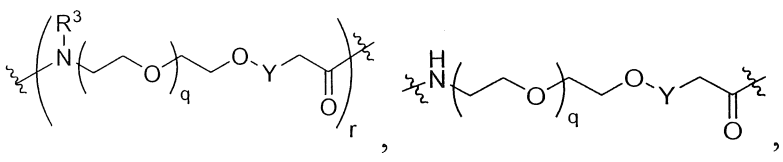
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

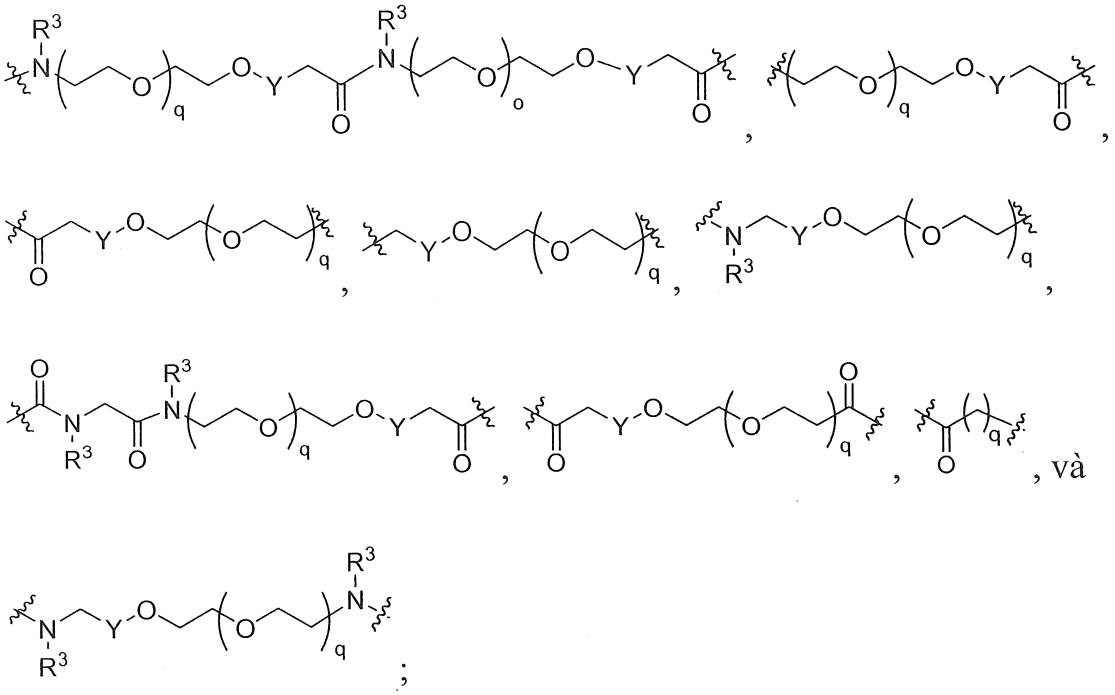
mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi G độc lập không có hoặc là một vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen và heteroxyclylen;

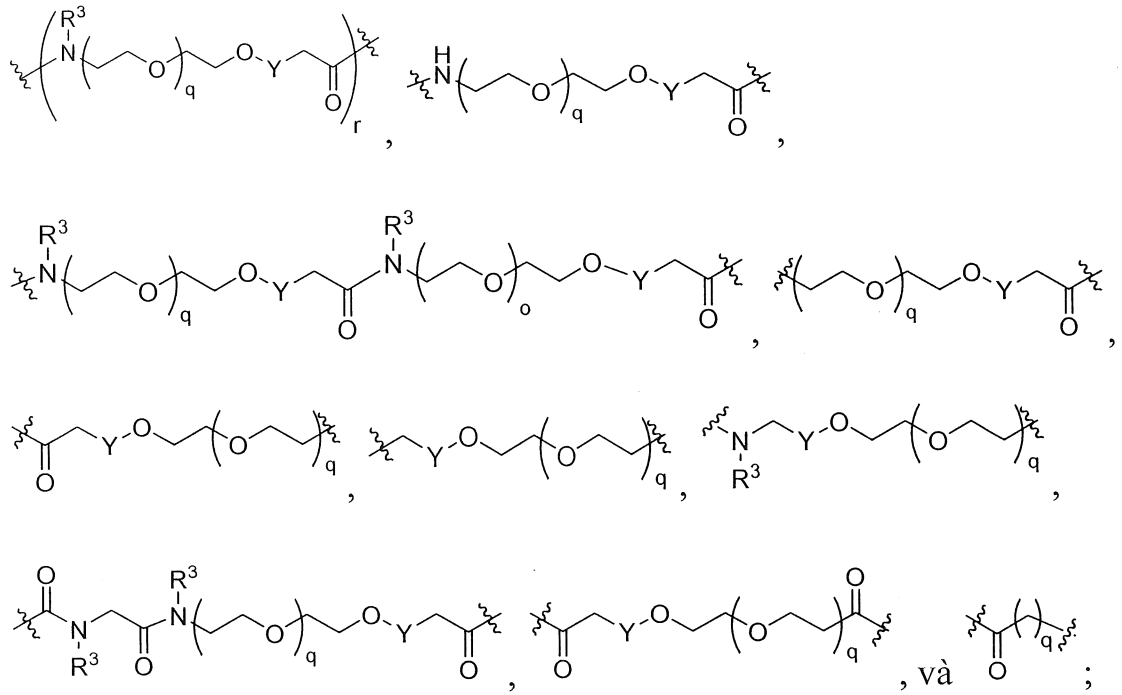
mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi L^1 độc lập được chọn từ

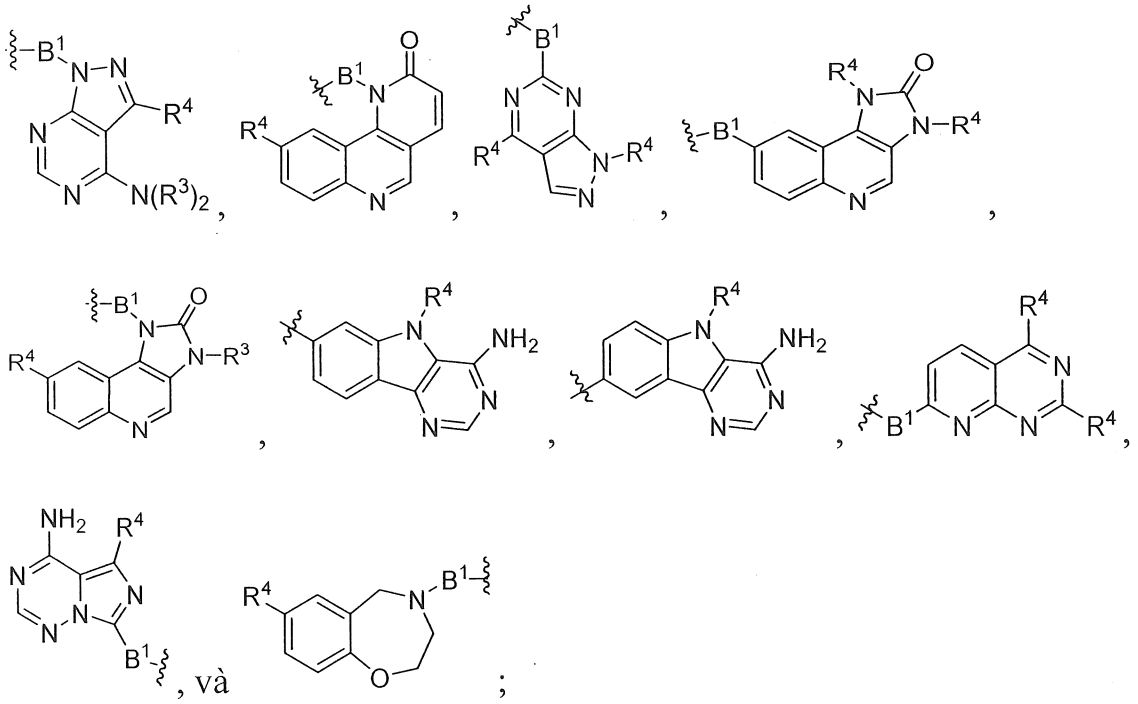

,

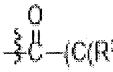
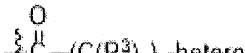


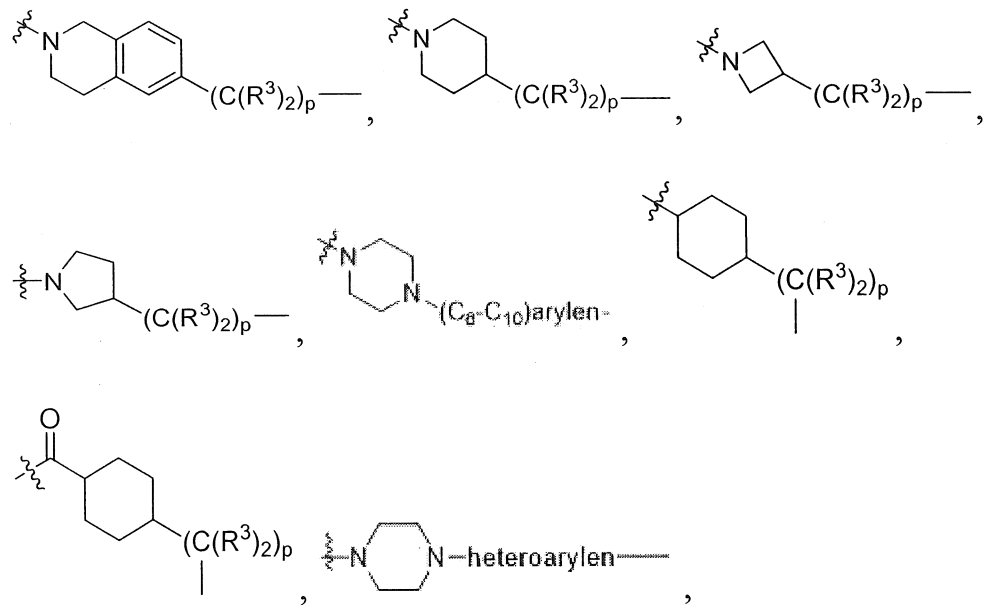
L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

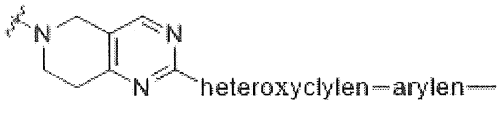


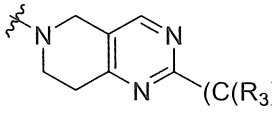
mỗi B độc lập được chọn từ



mỗi B^1 độc lập được chọn từ $^{-\}\!\!\!/-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\}\!\!\!/-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arylen-$(C(R_3)_2)_n$-, $^{-\}\!\!\!/-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarylen-, $^{-\}\!\!\!/-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarylen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\}\!\!\!/-}(C_6$-$C_{10})$arylen-, $^{-\}\!\!\!/-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\}\!\!\!/-}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarylen-heteroxyclylen-$(C_6$-$C_{10})$arylen-, $^{-\}\!\!\!/-}$heteroarylen-heteroxyclylen-$(C_6$-$C_{10})$arylen-,  ,  ,





,


, -⧘-NR^3-(C(R^3)$_2$)$_n$-S(O)$_2$–arylen-C(O)–, và -⧘-NR^3-(C(R^3)$_2$)$_n$-S(O)$_2$–arylen-(C(R^3)$_2$)$_n$–, trong đó liên kết -⧘- phía bên trái của B^1, như hình vẽ, được liên kết với A^2, L^3, hoặc L^1; và trong đó heteroarylen, heteroxyclylen, và arylen độc lập với nhau được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl;

mỗi R^3 độc lập là H hoặc (C$_1$-C$_6$)alkyl;

mỗi R^4 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, halogen, heteroaryl có 5-12 cạnh, heteroxyclyl có 5-12 cạnh, (C$_6$-C$_{10}$)aryl, trong đó heteroaryl, heteroxyclyl, và aryl độc lập với nhau được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$, -OR^3, halogen, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -(C$_1$-C$_6$)alkylen-heteroaryl, -(C$_1$-C$_6$)alkylen-CN, -C(O)NR^3-heteroaryl, hoặc -C(O)NR^3-heteroxyclyl;

mỗi R^5 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó mỗi alkyl của (C$_1$-C$_6$)alkyl độc lập được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi R^6 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó mỗi alkyl của (C$_1$-C$_6$)alkyl độc lập được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi R^7 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó mỗi alkyl của (C$_1$-C$_6$)alkyl độc lập được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi R^8 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó mỗi alkyl của (C$_1$-C$_6$)alkyl độc lập được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi Y độc lập là –C(R^3)$_2$ hoặc một liên kết;

mỗi n độc lập là một số nguyên ở trong khoảng từ 1 đến 12;

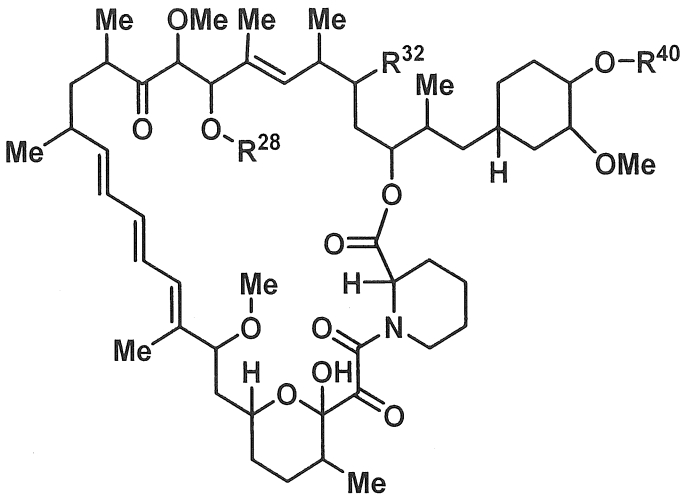
mỗi o độc lập là một số nguyên ở trong khoảng từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là một số nguyên ở trong khoảng từ 0 đến 12;

mỗi q độc lập là một số nguyên ở trong khoảng từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là một số nguyên ở trong khoảng từ 1 đến 6.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



(Ia)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, =O, -OR^3, -N_3, hoặc –O-C(=Z^1)-R^{32a};

R^{28} là –H, (C_1-C_6)alkyl, hoặc –C(=Z^1)-R^{28a};

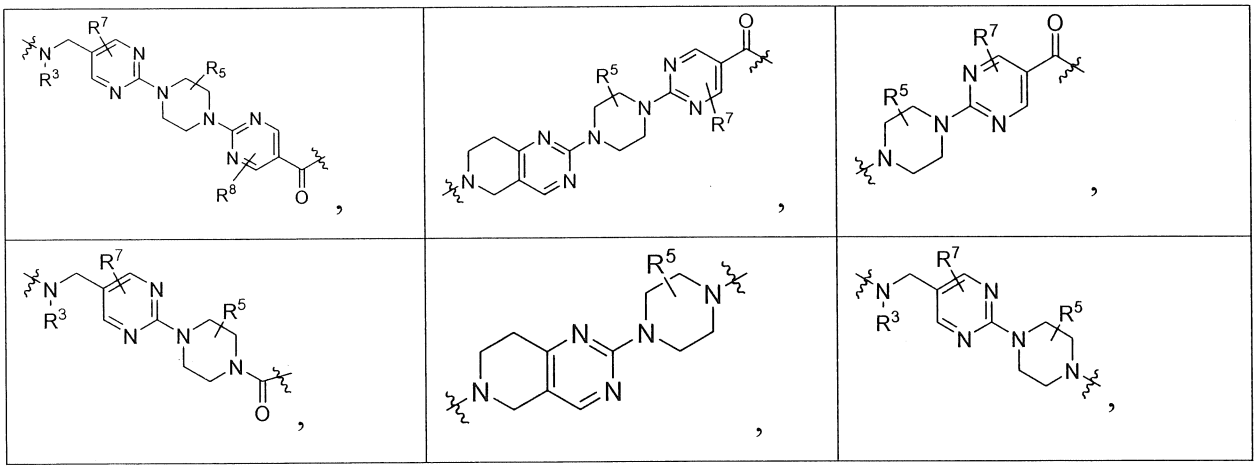
R^{40} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{40a};

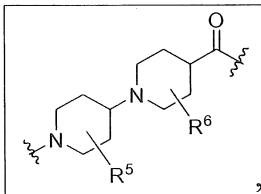
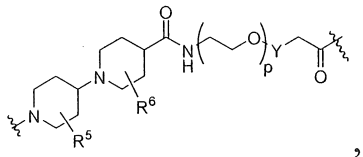
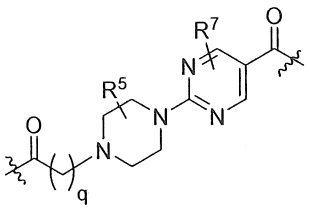
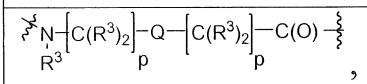
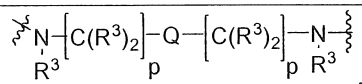
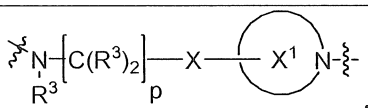
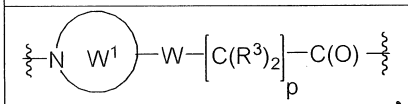
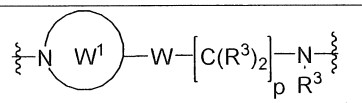
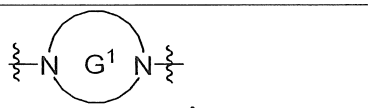
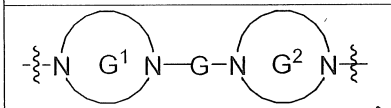
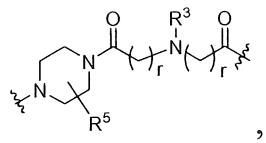
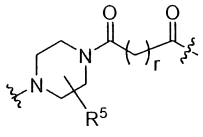
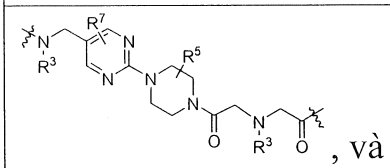
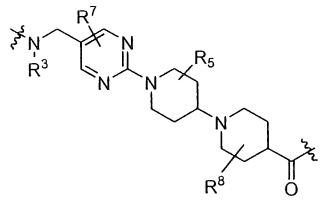
trong đó khi R^{28} và R^{40} là H, thì R^{32} không phải là =O;

mỗi Z^1 độc lập là O hoặc S;

R^{28a}, R^{32a}, và R^{40a} độc lập là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alkyl; hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ –NO_2 và halogen;

A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ



 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 ,	 ,	 ,
 , và		

Trong đó liên kết phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$ hoặc L^2; và trong đó liên kết phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3;

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

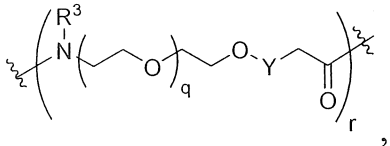
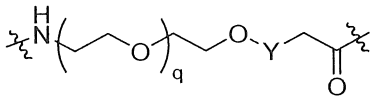
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

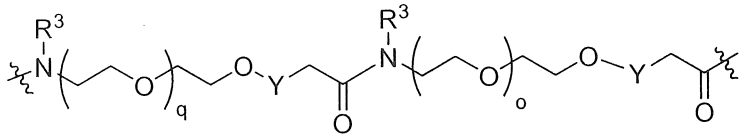
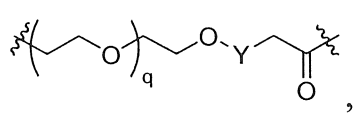
mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

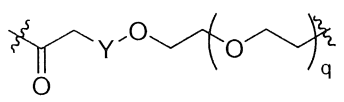
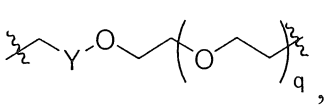
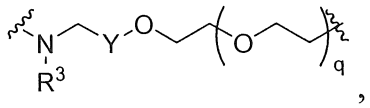
mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

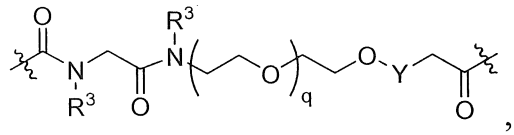
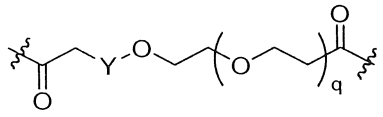
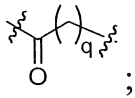
mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi L^1 độc lập được chọn từ

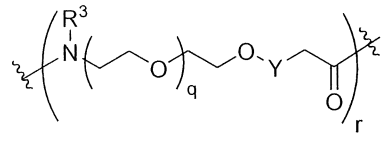
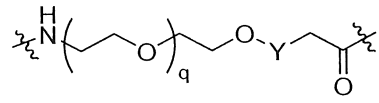

,

,

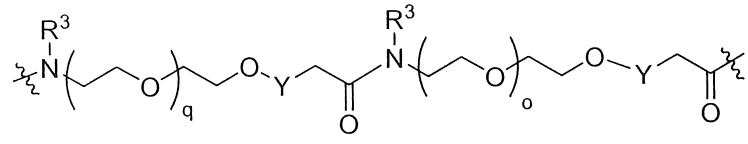
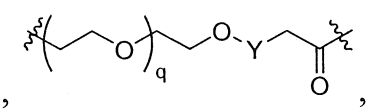

,

,

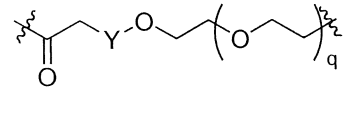
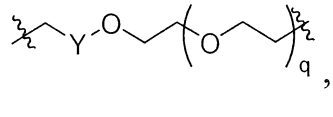
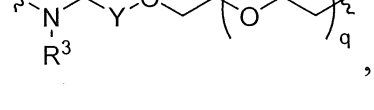

,

,

,

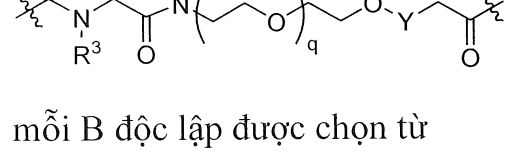
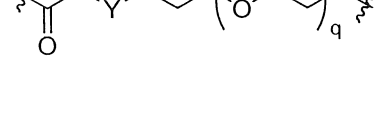
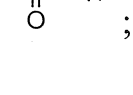

,

, và

;

L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

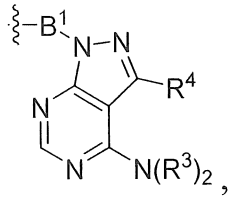
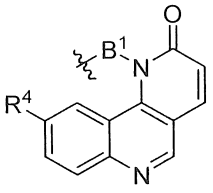
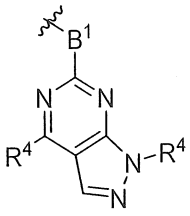
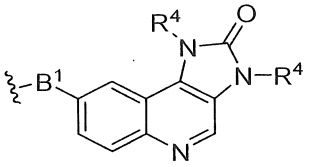
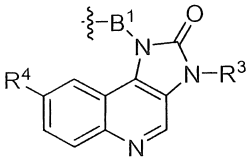
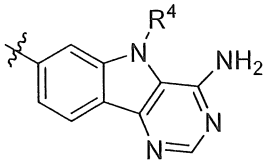
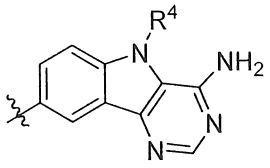
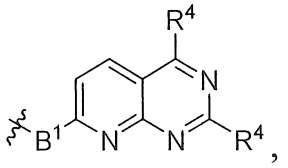
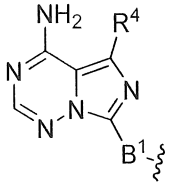
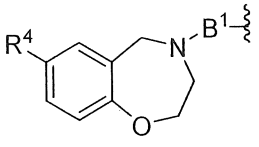

,

,


,

,


,

,

,


,

, và

;

mỗi B độc lập được chọn từ

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ; mỗi B^1 độc lập được chọn từ $^{-\!\!\!

mỗi R^4 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, heteroaryl có 5-12 cạnh, heteroxyclyl có 5-12 cạnh, $(C_6$-$C_{10})$aryl, trong đó heteroaryl, heteroxyclyl, và aryl độc lập với nhau được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-(C_1$-$C_6)$alkylen-heteroaryl, $-(C_1$-$C_6)$alkylen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroaryl, hoặc $-C(O)NR^3$-heteroxyclyl;

mỗi R^5 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó mỗi alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl độc lập được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^6 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó mỗi alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl độc lập được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^7 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó mỗi alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl độc lập được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^8 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó mỗi alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl độc lập được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi Y độc lập là $–C(R^3)_2$ hoặc một liên kết;

mỗi n độc lập là số nguyên từ 1 đến 12;

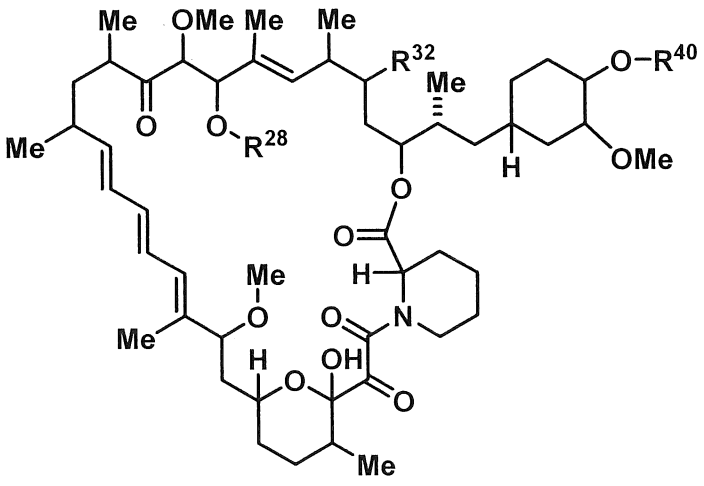
mỗi o độc lập là số nguyên từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là số nguyên từ 0 đến 12;

mỗi q độc lập là số nguyên từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là số nguyên từ 1 đến 6.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



(I)

Hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, =O, hoặc -OR^3;

R^{28} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{28a};

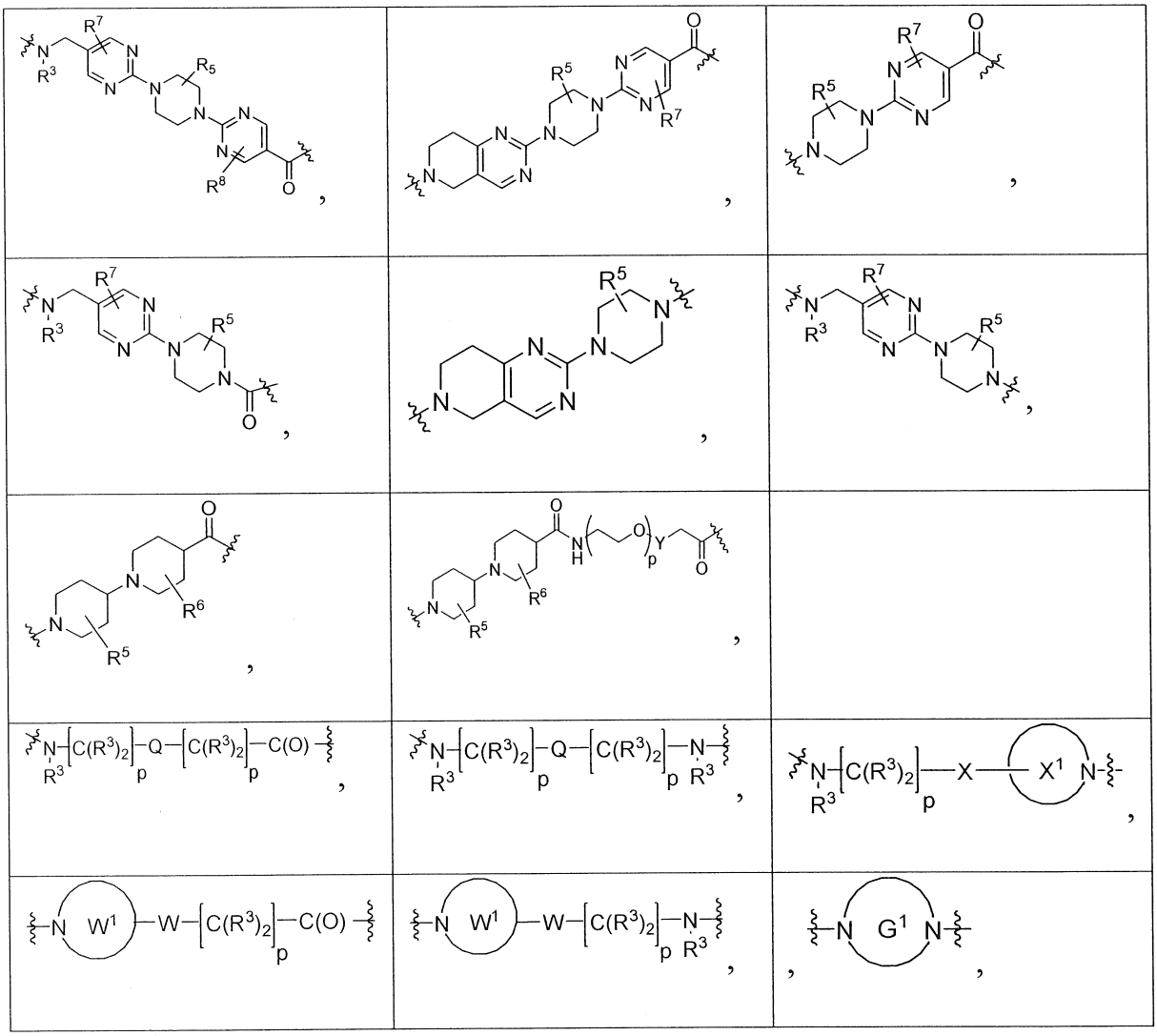
R^{40} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{40a};

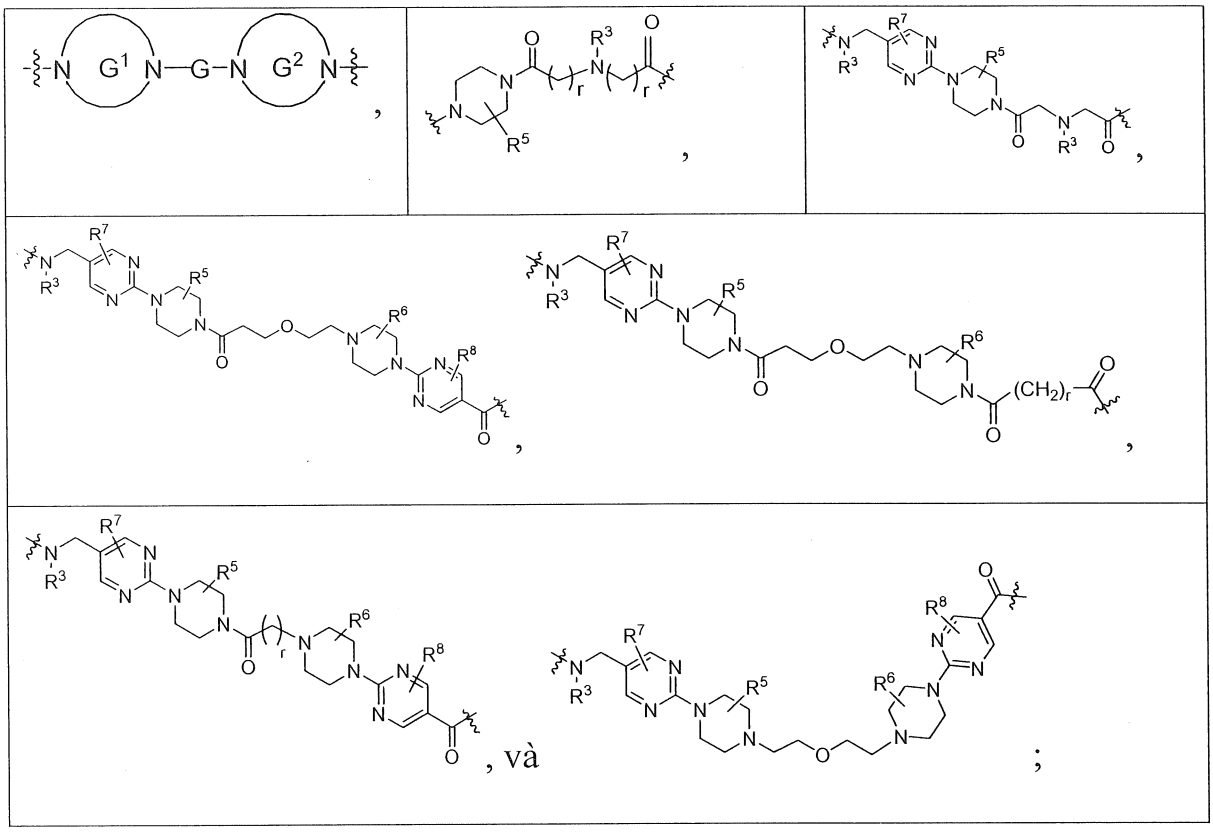
trong đó ít nhất một trong số R^{28} và R^{40} không phải là H;

Z^1 độc lập là O hoặc S;

R^{28a} và R^{40a} độc lập là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alkyl; hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ –NO_2 và halogen;

A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ





trong đó liên kết phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$ hoặc L^2; và trong đó liên kết phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3;

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

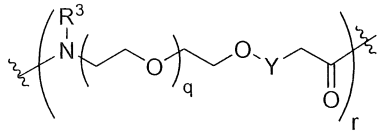
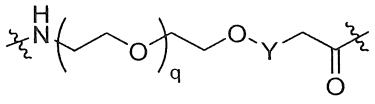
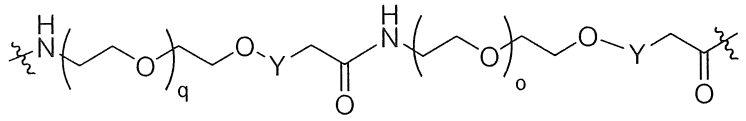
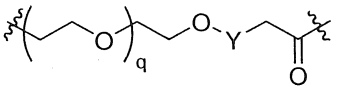
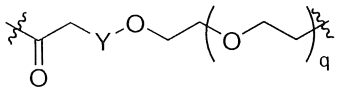
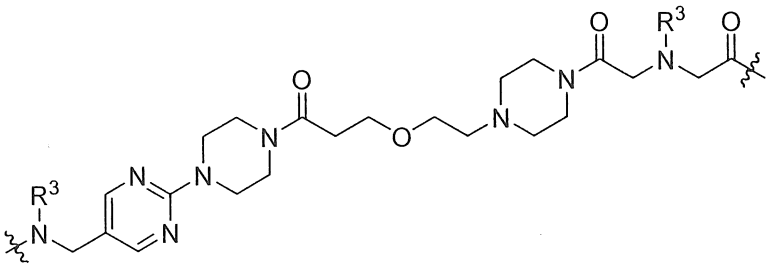
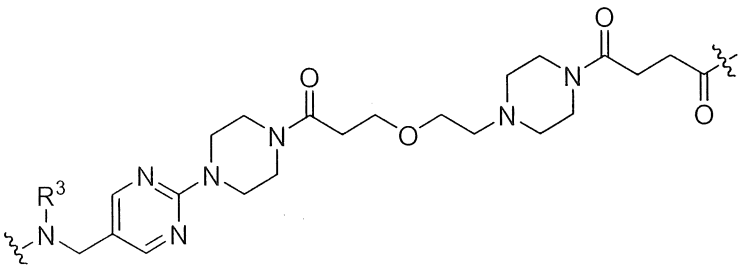
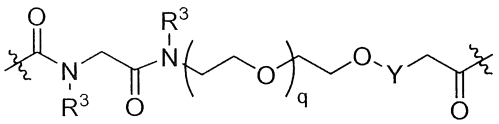
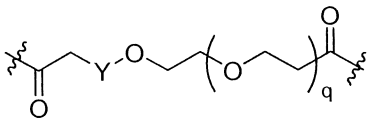
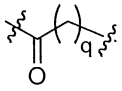
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

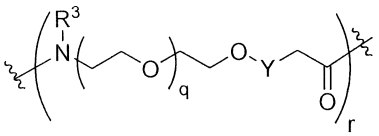
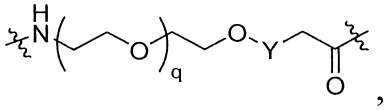
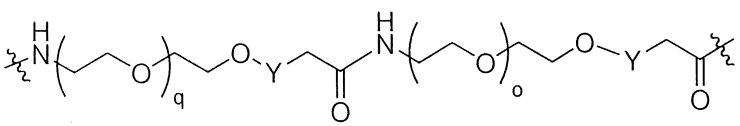
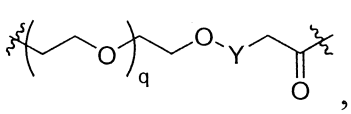
mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

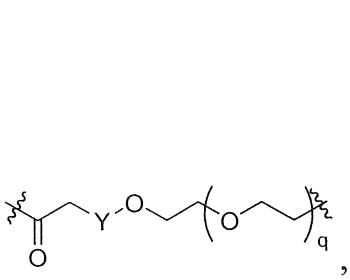
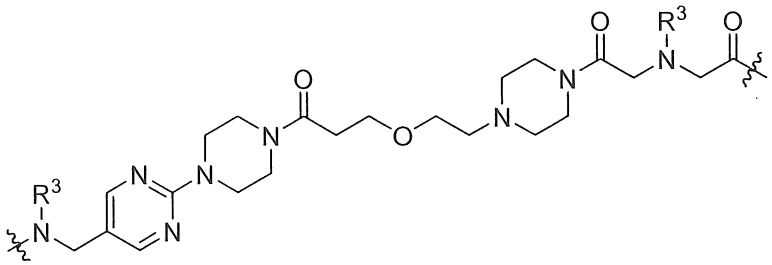
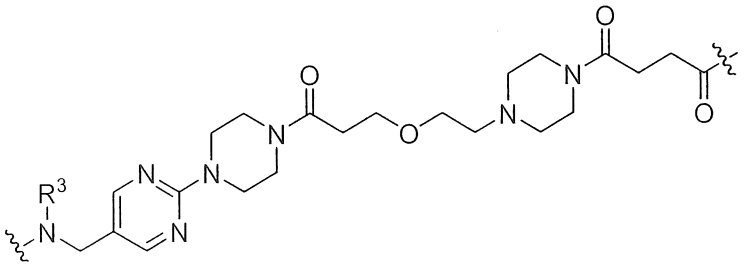
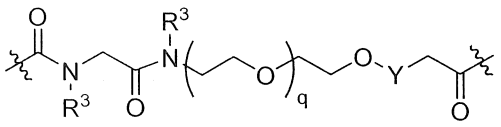
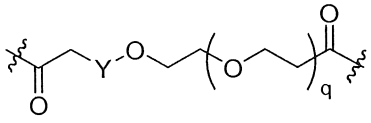
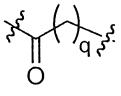
mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi L^1 độc lập được chọn từ

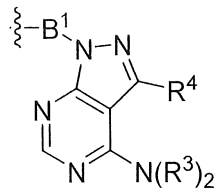
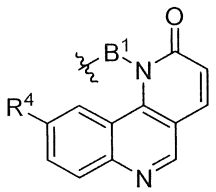
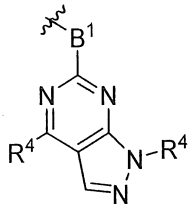
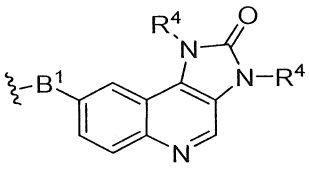
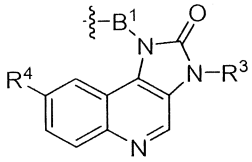
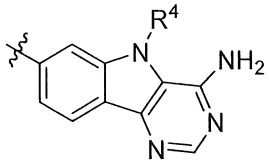
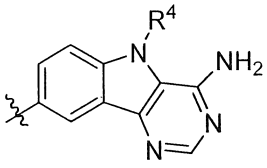

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

;

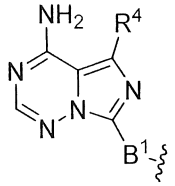
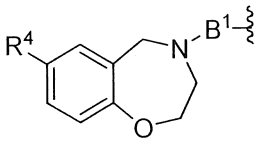
L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

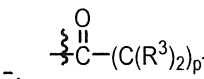

,

,

,

,

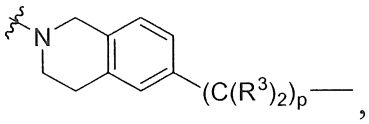

,

,

,

,

, và

;

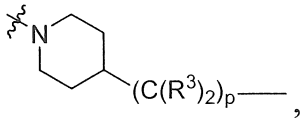
mỗi B độc lập được chọn từ

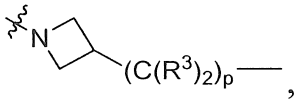

,

,

,

,

,

,

,

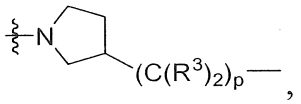
,

, và

;

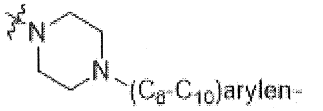
mỗi B^1 độc lập được chọn từ $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$arylen-$(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-, $-(C_6-C_{10})$arylen-, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-, $-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-, 
,
,

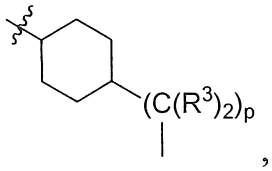


,


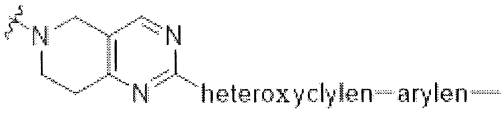
,


,


,


,


,

,


và -$\lesssim$-NR^3-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arylen-C(O)–, trong đó liên kết -$\lesssim$- phía bên trái của B^1, như hình vẽ, được liên kết với A^2, L^3, hoặc L^1; và trong đó heteroarylen, heteroxyclylen, và arylen độc lập với nhau được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl;

mỗi R^3 độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_6)$alkyl;

mỗi R^4 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, heteroaryl có 5-12 cạnh, heteroxyclyl có 5-12 cạnh, $(C_6$-$C_{10})$aryl, trong đó heteroaryl, heteroxyclyl, và aryl độc lập với nhau được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, -$(C_1$-$C_6)$alkylen-heteroaryl, -$(C_1$-$C_6)$alkylen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroaryl, hoặc $-C(O)NR^3$-heteroxyclyl;

mỗi R^5 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^6 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^7 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^8 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với$–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi Y độc lập là$–C(R^3)_2$ hoặc một liên kết;

mỗi n độc lập là số nguyên từ 1 đến 12;

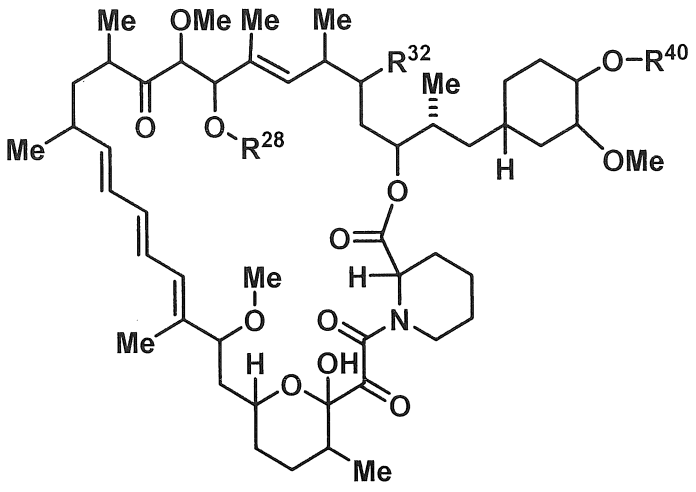
mỗi o độc lập là số nguyên từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là số nguyên từ 0 đến 12;

mỗi q độc lập là số nguyên từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là số nguyên từ 1 đến 6.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



(II)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, =O hoặc -OR^3;

R^{28} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{28a};

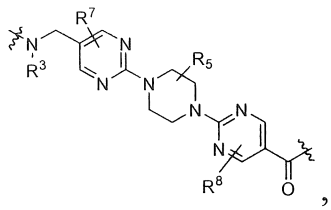
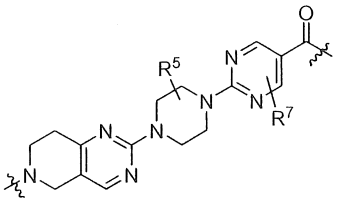
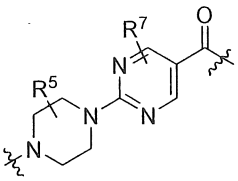
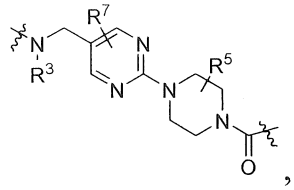
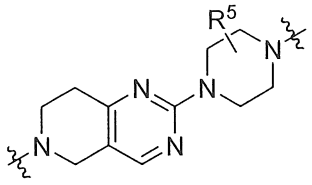
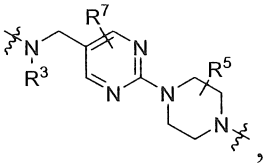
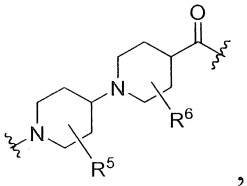
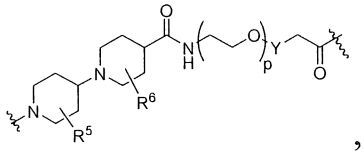
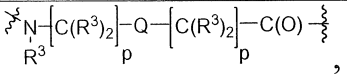
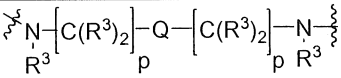
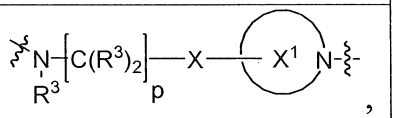
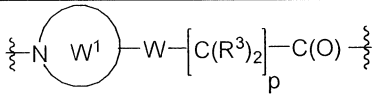
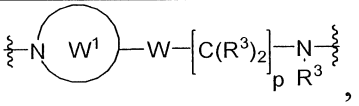
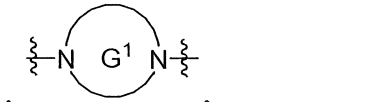
R^{40} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{40a};

trong đó ít nhất một trong số R^{28} và R^{40} không phải là H;

Z^1 độc lập là O hoặc S;

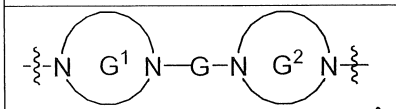
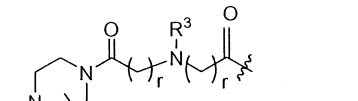
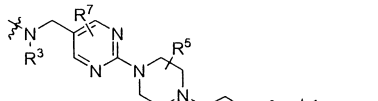
R^{28a} và R^{40a} độc lập là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; -O-(C_1-C_6)alkyl; hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ –NO_2 và halogen;

A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

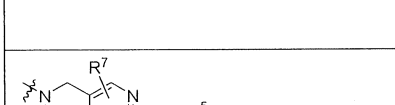
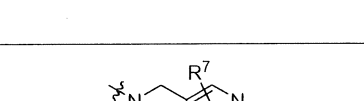
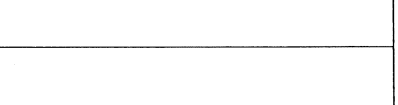
,

,

,

,

,

,

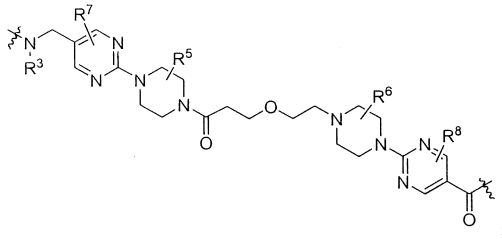
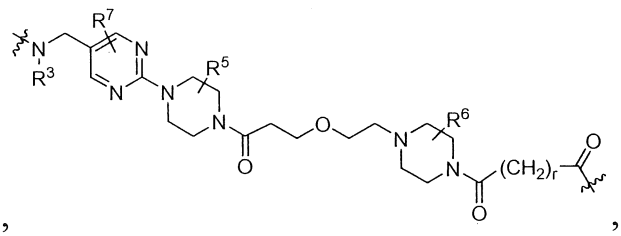
,

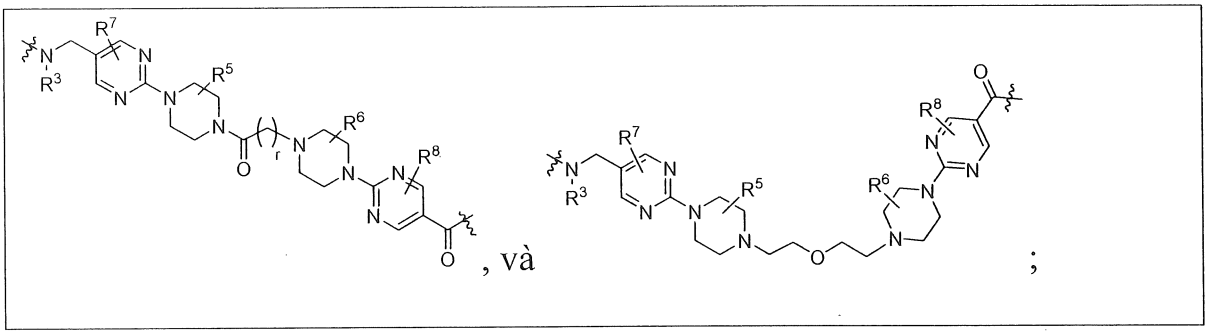
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



trong đó liên kết phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$; và trong đó liên kết phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B;

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

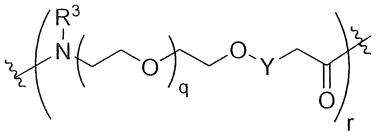
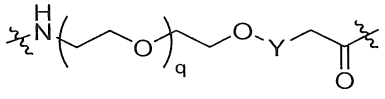
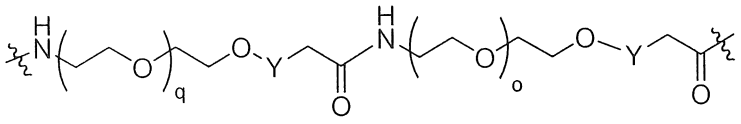
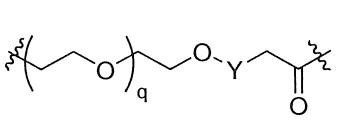
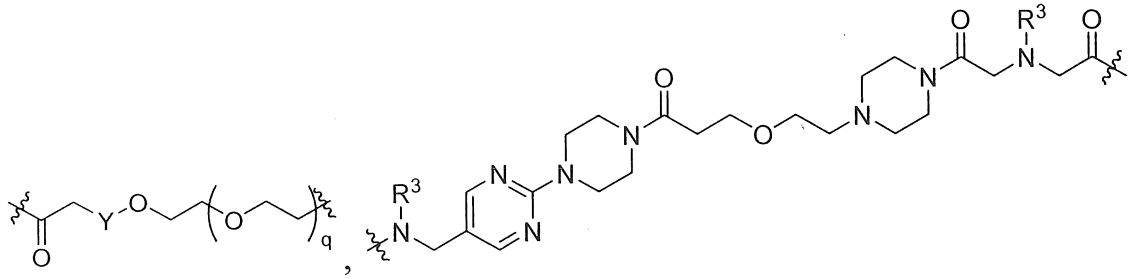
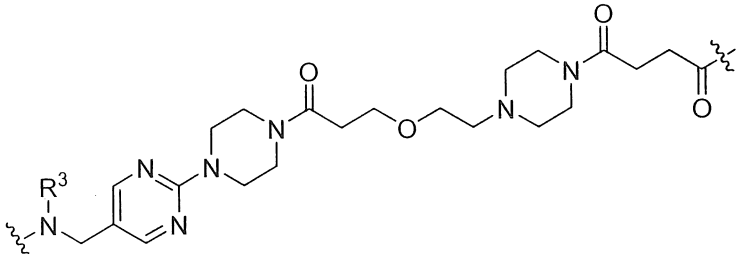
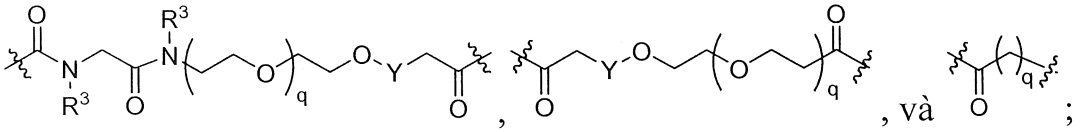
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi G độc lập không có hoặc là vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

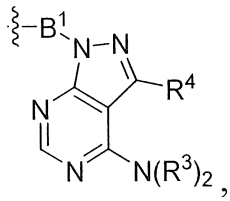
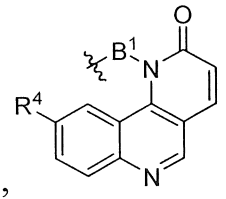
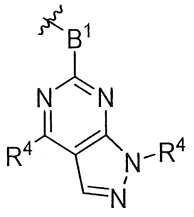
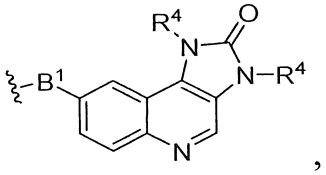
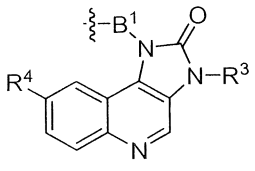
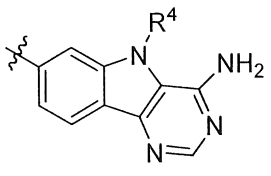
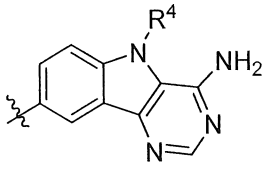
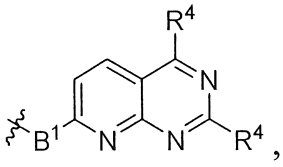
mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

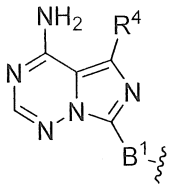
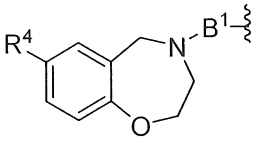
mỗi L^1 độc lập được chọn từ


,

,

,

,

,

,

, và

;

mỗi B độc lập được chọn từ


,

,

,

,

,

,

,

,


và

;

mỗi B^1 độc lập được chọn từ $^{-\!\!\!

mỗi R^6 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^7 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^8 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi Y độc lập là $C(R^3)_2$ hoặc một liên kết;

mỗi n độc lập là số nguyên từ 1 đến 12;

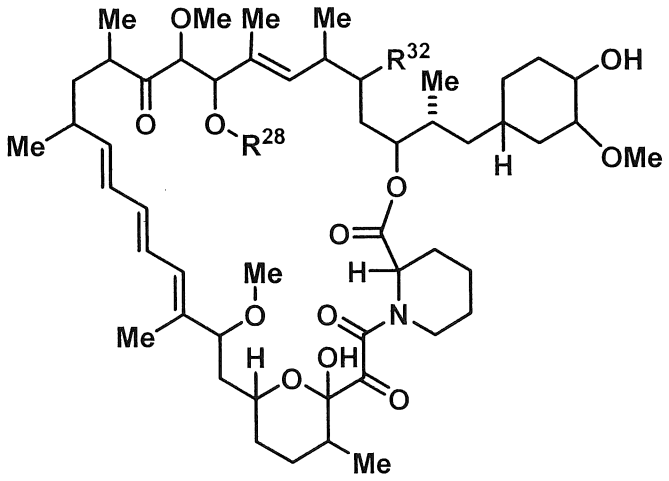
mỗi o độc lập là số nguyên từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là số nguyên từ 0 đến 12;

mỗi q độc lập là số nguyên từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là số nguyên từ 1 đến 6.

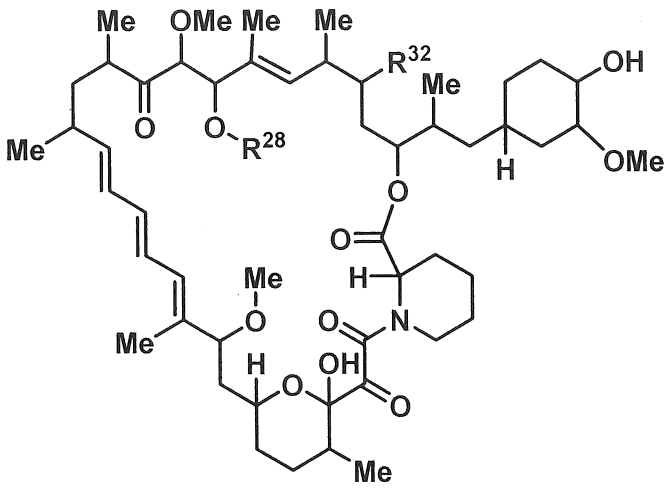
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc II được biểu thị bằng cấu trúc có công thức I-28:



(I-28)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

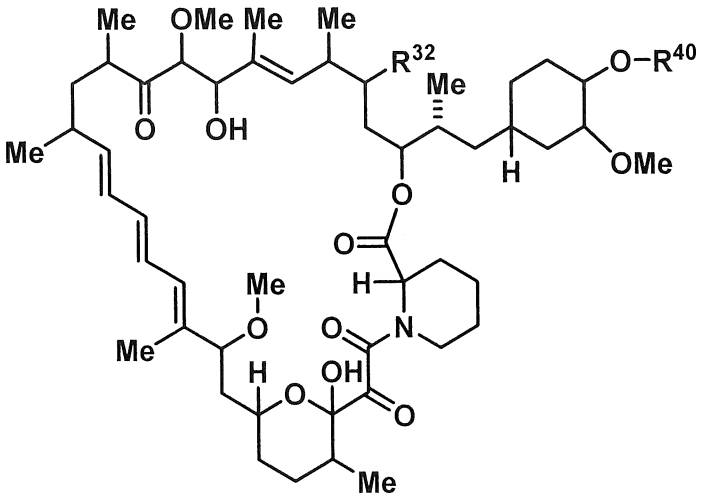
Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ia, Ic, I hoặc II được biểu thị bằng cấu trúc có công thức I-28b:



(I-28b)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

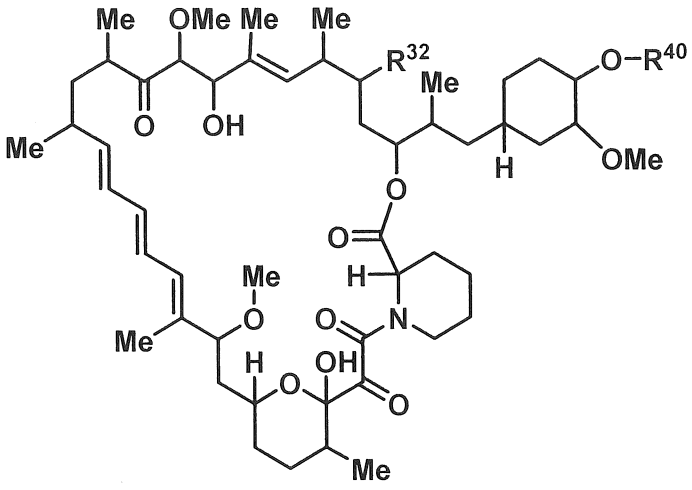
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc II được biểu thị bằng cấu trúc có công thức I-40:



(I-40)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

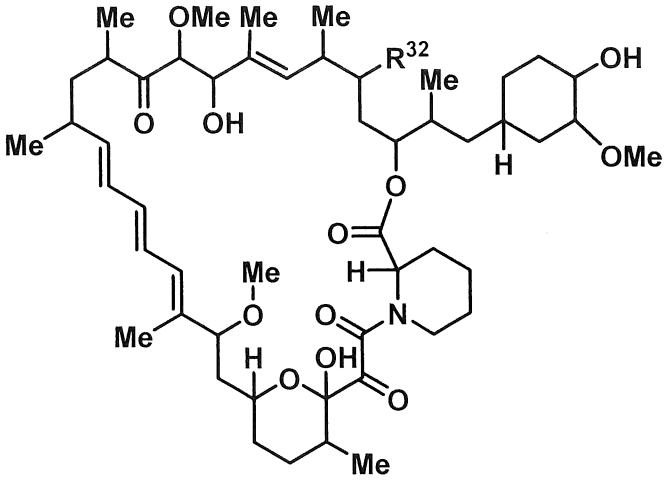
Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ia, Ic, I hoặc II được biểu thị bằng cấu trúc có công thức I-40b:



(I-40b)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ia, Ic, I hoặc II được biểu thị bằng cấu trúc có công thức I-32b:



(I-32b)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng mắc hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng trị liệu hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ. Sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của

rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng mắc hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng trị liệu hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ. Sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng mắc hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng trị liệu hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, II, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của bất kỳ phương án nào trong số phương án nêu trên, và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng có thể còn bao gồm tá dược, chất pha loãng hoặc chất hoạt động bề mặt. Dược phẩm có thể có hiệu quả để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian ở đối tượng cần đến chúng.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, II, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của bất kỳ phương án nào trong số các phương án trên trên, để sử dụng trong điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian ở đối tượng cần đến chúng.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, II, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của bất kỳ phương án nào trong số các phương án trên trên, trong sản xuất thuốc chữa bệnh để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian cho đối tượng cần đến chúng.

Sáng chế cũng cung cấp các hợp chất hữu ích trong việc ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú. Cụ thể, các phương án hướng đến các hợp chất và chế phẩm gây ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú, các phương pháp điều trị bệnh do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian và các phương pháp tổng hợp các hợp chất này.

Chi tiết của sáng chế được nêu trong mô tả kèm theo bên dưới. Mặc dù các phương pháp và chất liệu tương tự hoặc tương đương với những phương pháp và chất liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm theo sáng chế, các phương pháp và chất liệu minh họa được mô tả. Các tính năng, đối tượng và lợi ích khác của việc bộc lộ sẽ trở nên rõ ràng từ mô tả và từ các yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ bổ sung, các dạng số ít cũng có thể bao gồm số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Tất cả các bằng sáng chế và công bố được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách tham chiếu toàn bộ.

Các thuật ngữ

Các mạo từ số ít được sử dụng trong sáng chế này và đề cập đến một hoặc nhiều hơn một (tức là ít nhất một) đối tượng ngữ pháp của mạo từ, trừ khi có định nghĩa khác. Ví dụ, "một phần tử" có thể có nghĩa là một phần tử hoặc nhiều hơn một phần tử, trừ khi được định nghĩa khác.

Thuật ngữ “hoặc” có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi được định nghĩa khác. Thuật ngữ “và/hoặc” có nghĩa là “và” hoặc “hoặc”, hoặc cả hai, trừ khi được định nghĩa khác.

Thuật ngữ “được thế tùy chọn” trừ khi được quy định khác có nghĩa là một nhóm có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều (ví dụ: 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 hoặc nhiều hơn, hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó) các nhóm thế được liệt kê cho nhóm đó, trong đó các nhóm thế nói trên có thể giống hoặc khác nhau. Theo một phương án, nhóm được thế tùy chọn có 1 nhóm thế. Theo một phương án khác, nhóm được thế tùy chọn có 2 nhóm thế. Theo một phương án khác nữa, nhóm được thế tùy chọn có 3 nhóm thế. Theo một phương án khác, nhóm được thế tùy chọn có 4 nhóm thế. Theo một phương án khác nữa, nhóm được thế tùy chọn có 5 nhóm thế.

Thuật ngữ "alkyl", tự nó hoặc là một phần của nhóm thế khác, trừ khi có quy định khác, có nghĩa là, chuỗi cacbon không vòng mạch thẳng (tức là không phân nhánh) hoặc mạch nhánh (hoặc cacbon), hoặc sự kết hợp của chúng, có thể là bão hòa hoàn toàn, đơn hoặc đa không bão hòa và có thể bao gồm các gốc hóa trị hai và đa hóa trị, có số nguyên tử cacbon được chỉ định (tức là, C1-C10 có nghĩa là từ một đến mười nguyên tử cacbon). Ví dụ về các gốc hydrocacbon bão hòa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, (xyclohexyl)metyl, các chất đồng đẳng và đồng phân của, ví dụ, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, và các chất tương tự. Nhóm alkyl không bão hòa là nhóm có một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba. Ví dụ về nhóm alkyl không bão hòa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), etynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butynyl, và các đồng phân và đồng đẳng cao hơn.

Thuật ngữ "alkylen", tự nó hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ alkyl. Thông thường, nhóm alkyl (hoặc alkylen) sẽ có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, chẳng hạn như những nhóm đó có 10 nguyên tử cacbon trở xuống.

Thuật ngữ "alkenyl" có nghĩa là một nhóm hydrocacbon béo chứa liên kết đôi cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ khoảng 2 đến khoảng

6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Một số nhóm alkenyl nhất định có từ 2 đến khoảng 4 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Mạch nhánh có thể có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl thấp hơn như metyl, etyl, hoặc propyl được gắn vào chuỗi alkenyl mạch thẳng. Các nhóm alkenyl điển hình bao gồm etenyl, propenyl, n-butenyl và i-butenyl. Nhóm alkenyl C_2-C_6 là nhóm alkenyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkenylen", tự nó hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ alken.

Thuật ngữ “alkynyl” có nghĩa là một nhóm hydrocacbon béo chứa liên kết ba cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ khoảng 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Một số nhóm alkynyl nhất định có từ 2 đến khoảng 4 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Mạch nhánh có thể có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl thấp hơn như metyl, etyl, hoặc propyl được gắn vào chuỗi alkynyl mạch thẳng. Các nhóm alkynyl điển hình bao gồm etynyl, propynyl, n-butynyl, 2-butynyl, 3-metylbutynyl và n-pentynyl. Nhóm alkynyl C_2-C_6 là một nhóm alkynyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkynylen”, tự nó hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ alkyn.

Thuật ngữ "xycloalkyl" có nghĩa là một vòng cacbon đơn vòng hoặc đa vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần chứa 3-18 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm nhưng không giới hạn, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, norboranyl, norborenyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octenyl. Xycloalkyl C_3-C_8 là một nhóm xycloalkyl chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkyl có thể được hợp nhất (ví dụ, decalin) hoặc tạo cầu nối (ví dụ, norbornan).

Thuật ngữ “xycloalkylen”, một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ xycloalkyl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “heteroxycloalkyl” hoặc “heteroxycle” dùng để chỉ vòng đơn hoặc vòng đa từ 3 đến 24 cạnh có chứa cacbon và ít nhất một dị

nguyên tử được chọn từ oxy, phospho, nitơ và lưu huỳnh và trong đó không có các điện tử π bất định xứ (tính thơm) được dùng chung giữa vòng cacbon hoặc (các) dị nguyên tử. Vòng heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxetanyl, azetadinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, pyranyl, thiopyranyl, tetrahydropyranyl, dioxalinyl, piperidinyl, mocpholinyl, thiomocpholinyl, thiomocpholinyl S-oxit, thiomocpholinyl S-dioxit, piperazinyl, azepinyl, oxepinyl, diazepinyl, tropanyl, và homotropanyl. Vòng heteroxyclyl hoặc heteroxycloalkyl cũng có thể được hợp nhất hoặc tạo cầu nối, ví dụ như có thể là vòng hai vòng.

Một "heteroxyclylen" hoặc "heteroxycloalkylen," một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ "heteroxyclyl" hoặc "heteroxycloalkyl" hoặc "heteroxycle."

Thuật ngữ "aryl" có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, nhóm thế hydrocacbon không bão hòa đa, thơm, có thể là một vòng đơn hoặc nhiều vòng (tốt hơn là từ 1 đến 3 vòng) được hợp nhất với nhau (tức là một vòng aryl hợp nhất) hoặc được liên kết cộng hóa trị. Vòng aryl được hợp nhất có thể đề cập đến nhiều vòng được hợp nhất với nhau, trong đó ít nhất một trong các vòng được hợp nhất là vòng aryl.

Thuật ngữ "arylen", một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ aryl.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ nhóm aryl (hoặc các vòng) có chứa ít nhất một dị nguyên tử như N, O hoặc S, trong đó (các) nguyên tử nitơ và lưu huỳnh bị oxy hóa tùy ý, và (các) nguyên tử nitơ là bậc bốn tùy chọn. Do đó, thuật ngữ "heteroaryl" bao gồm các nhóm heteroaryl có vòng hợp nhất (tức là nhiều vòng được hợp nhất với nhau trong đó ít nhất một trong các vòng hợp nhất là một vòng thơm khác loại). Heteroarylen dạng vòng 5,6 được hợp nhất dùng để chỉ hai vòng được hợp nhất với nhau, trong đó một vòng có 5 cạnh và vòng còn lại có 6 cạnh, và trong đó ít nhất một vòng là vòng heteroaryl. Tương tự như vậy, heteroarylen dạng vòng 6,6 được hợp nhất dùng để chỉ hai vòng được hợp nhất với nhau, trong đó một vòng

có 6 cạnh và vòng còn lại có 6 cạnh, và trong đó ít nhất một vòng là vòng heteroaryl. Và heteroarylen dạng vòng 6,5 được hợp nhất đề cập đến hai vòng được hợp nhất với nhau, trong đó một vòng có 6 cạnh và vòng còn lại có 5 cạnh, và trong đó ít nhất một vòng là vòng heteroaryl. Nhóm heteroaryl có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua cacbon hoặc dị nguyên tử. Các ví dụ không giới hạn về nhóm aryl và heteroaryl bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 4-biphenyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 5-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxalinyl, 5-quinoxalinyl, 3-quinolyl, và 6-quinolyl. Các nhóm thế cho mỗi hệ thống vòng aryl và heteroaryl lưu ý ở trên được chọn từ nhóm các nhóm thế được chấp nhận được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "heteroaryl" cũng có thể bao gồm nhiều hệ thống vòng ngưng tụ có ít nhất một vòng thơm như vậy, mà nhiều hệ thống vòng ngưng tụ được mô tả thêm bên dưới. Thuật ngữ này cũng có thể bao gồm nhiều hệ thống vòng ngưng tụ (ví dụ, hệ thống vòng bao gồm 2, 3 hoặc 4 vòng) trong đó nhóm heteroaryl, như được định nghĩa ở trên, có thể được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng được chọn từ các heteroaryl (để tạo thành một naphtyridinyl chẳng hạn như 1,8-naphtyridinyl), các heteroxycle, (để tạo thành 1,2,3,4-tetrahydronaphtyridinyl như 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridinyl), các cacboxycle (để tạo thành ví dụ 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl) và aryl (để tạo thành ví dụ indazolyl) để tạo thành hệ thống nhiều vòng ngưng tụ. Các vòng của hệ thống nhiều vòng ngưng tụ có thể được kết nối với nhau thông qua liên kết hợp nhất, xoắn và cầu nối khi các yêu cầu về hóa trị cho phép. Cần phải hiểu rằng các vòng riêng lẻ của hệ thống nhiều vòng ngưng tụ có thể được kết nối theo bất kỳ thứ tự nào với nhau. Cũng cần hiểu rằng điểm gắn của hệ thống nhiều vòng ngưng tụ (như được định nghĩa ở trên đối với heteroaryl) có thể ở bất kỳ vị trí nào của hệ

thống nhiều vòng ngưng tụ bao gồm phần heteroaryl, heteroxycle, aryl hoặc cacboxycle của hệ thống nhiều vòng ngưng tụ và tại bất kỳ nguyên tử thích hợp nào của hệ thống nhiều vòng ngưng tụ bao gồm nguyên tử cacbon và dị nguyên tử (ví dụ, nitơ).

Thuật ngữ "heteroarylen", một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ một heteroaryl.

Các ví dụ không giới hạn về các nhóm aryl và heteroaryl bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thienyl, furanyl, indolyl, benzoxadiazolyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, thianaphtanyl, pyrolopyridinyl, indazolyl, quinolinyl, quinoxalinyl, pyridopyrazinyl, quinazolinonyl, benzoisoxazolyl, imidazopyridinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiophenyl, phenyl, naphtyl, biphenyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furylthienyl, pyridyl, pyrimidyl, benzothiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, isoquinolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrolyl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, benzothiadiazolyl, isothiazolyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, hoặc quinolyl. Các nhóm trên có thể được thế hoặc không được thế và các gốc hóa trị hai của mỗi nhóm heteroaryl ở trên là các ví dụ không giới hạn về heteroarylen. Gốc heteroaryl có thể bao gồm một dị nguyên tử dạng vòng (ví dụ, O, N hoặc S). Gốc heteroaryl có thể bao gồm hai dị nguyên tử dạng vòng khác nhau tùy ý (ví dụ, O, N hoặc S). Gốc heteroaryl có thể bao gồm ba dị nguyên tử dạng vòng khác nhau tùy ý (ví dụ, O, N hoặc S). Gốc heteroaryl có thể bao gồm bốn dị nguyên tử dạng vòng khác nhau tùy ý (ví dụ, O, N hoặc S). Gốc heteroaryl có thể bao gồm năm dị nguyên tử dạng vòng khác nhau tùy ý (ví dụ, O, N hoặc S). Gốc aryl có thể có một vòng đơn. Gốc aryl có thể có hai vòng khác nhau tùy ý. Gốc aryl có thể có ba vòng khác nhau tùy ý. Gốc aryl có thể có bốn vòng khác nhau tùy ý. Gốc heteroaryl có thể có một vòng. Gốc heteroaryl có thể có hai vòng khác nhau tùy ý. Gốc heteroaryl có thể có ba vòng khác nhau tùy ý. Gốc heteroaryl có thể có bốn vòng khác nhau tùy ý. Gốc heteroaryl có thể có năm vòng khác nhau tùy ý.

Các thuật ngữ “halo” hoặc “halogen,” tự nó hoặc là một phần của một nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, các thuật ngữ như “haloalkyl” có thể bao gồm một haloalkyl và nhiều haloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ “halo(C_1-C_4)alkyl” có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, floromethyl, difloromethyl, trifloromethyl, 2,2,2-trifloroetyl, 4-clorobutyl, 3-bromopropyl, 1-floro-2-bromoetyl, và các chất tương tự.

Thuật ngữ "hydroxyl", được sử dụng ở đây, có nghĩa là -OH.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” được sử dụng ở đây, có nghĩa là gốc alkyl như được định nghĩa ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều, chẳng hạn như một, hai hoặc ba, nhóm hydroxy. Trong một số ví dụ nhất định, cùng một nguyên tử cacbon không mang nhiều hơn một nhóm hydroxy. Các ví dụ điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl, 2-hydroxy-1-hydroxymetyletyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl và 2-(hydroxymetyl)-3-hydroxypropyl.

Thuật ngữ "oxo", được sử dụng ở đây, có nghĩa là oxy được liên kết đôi với nguyên tử cacbon.

Nhóm thế, được sử dụng ở đây, có thể là một nhóm được chọn từ các gốc sau:

(A) oxo, halogen, -CF_3, -CN, -OH, -OCH_3, -NH_2, -COOH, -$CONH_2$, -NO_2, -SH, -SO_3H, -SO_4H, -SO_2NH_2, -$NHNH_2$, -ONH_2, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, -$NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, alkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycloalkyl không được thế, aryl không được thế, heteroaryl không được thế, và

(B) alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ:

(i) oxo, halogen, -CF_3, -CN, -OH, -OCH_3, -NH_2, -COOH, -$CONH_2$, -NO_2, -SH, -SO_3H, -SO_4H, -SO_2NH_2, -$NHNH_2$, -ONH_2, -NHC=(O)$NHNH_2$, -

$NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alkyl không được thế, heteroalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycloalkyl không được thế, aryl không được thế, heteroaryl không được thế, và

(ii) alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ:

(a) oxo, halogen, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alkyl không được thế, heteroalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycloalkyl không được thế, aryl không được thế, heteroaryl không được thế, và

(b) alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ: oxo, halogen, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, -NHOH, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, alkyl không được thế, heteroalkyl không được thế, xycloalkyl không được thế, heteroxycloalkyl không được thế, aryl không được thế, heteroaryl không được thế.

"Lượng hữu hiệu" được sử dụng cùng với hợp chất là lượng có hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở đối tượng như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "chất mang", được sử dụng trong sáng chế này, bao gồm chất mang, tá dược và chất pha loãng và có thể có nghĩa là chất liệu, chế phẩm hoặc chất mang, chẳng hạn như chất độn dạng lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc chất liệu bao nang, liên quan đến việc mang hoặc vận chuyển một tác nhân dược

phẩm từ một bộ phận, hoặc một phần của cơ thể, đến một bộ phận khác, hoặc một phần cơ thể của đối tượng.

Thuật ngữ "điều trị" liên quan đến đối tượng, đề cập đến việc cải thiện ít nhất một triệu chứng rối loạn của đối tượng. Điều trị có thể bao gồm chữa khỏi, cải thiện hoặc ít nhất là cải thiện một phần chứng rối loạn.

Thuật ngữ "ngăn chặn" hoặc "ngăn ngừa" đối với một đối tượng đề cập đến việc ngăn chặn một căn bệnh hoặc chứng rối loạn ảnh hưởng đến đối tượng. Việc ngăn ngừa có thể bao gồm điều trị dự phòng. Ví dụ, việc ngăn ngừa có thể bao gồm việc sử dụng hợp chất được bộc lộ ở đây cho đối tượng trước khi đối tượng mắc bệnh và việc sử dụng này sẽ giữ cho đối tượng không bị mắc bệnh.

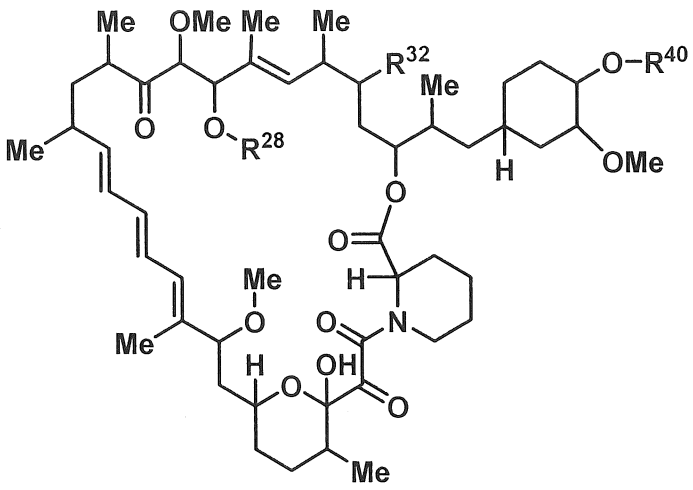
Thuật ngữ "rối loạn" được sử dụng trong sáng chế và phương tiện này, và được sử dụng thay thế cho các thuật ngữ bệnh tật, tình trạng hoặc ốm, trừ khi có chỉ định khác.

Thuật ngữ "sử dụng", "việc sử dụng" hoặc "áp dụng" được sử dụng trong sáng chế đề cập đến việc sử dụng trực tiếp hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến được bộc lộ của hợp chất hoặc dược phẩm được bộc lộ cho đối tượng, hoặc sử dụng tiền chất dẫn xuất hoặc chất tương tự của hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của hợp chất hoặc chế phẩm cho đối tượng, có thể tạo thành một lượng hợp chất hoạt tính tương đương trong cơ thể đối tượng.

“Bệnh nhân” hoặc “đối tượng” là động vật có vú, ví dụ: người, chuột nhà, chuột cống, chuột lang, chó, mèo, ngựa, bò, lợn hoặc linh trưởng không phải người, chẳng hạn như khỉ, tinh tinh, khỉ đầu chó hoặc khỉ redut macaca rhesus.

Các hợp chất

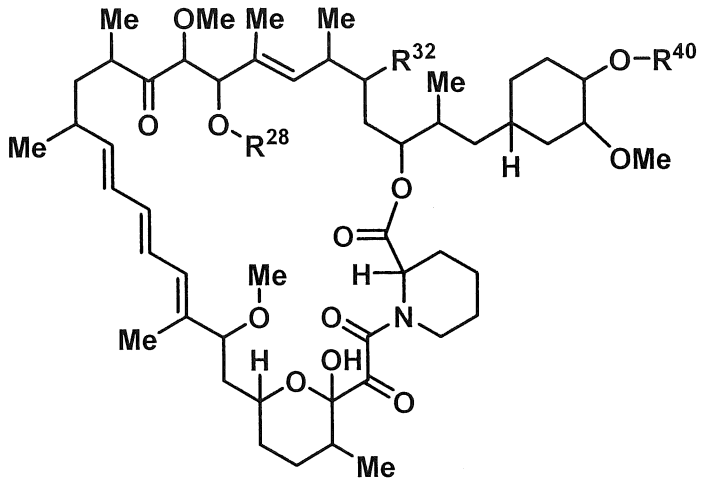
Sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của Công thức Ic,



(Ic)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32}, R^{28}, và R^{40} được mô tả như trên.

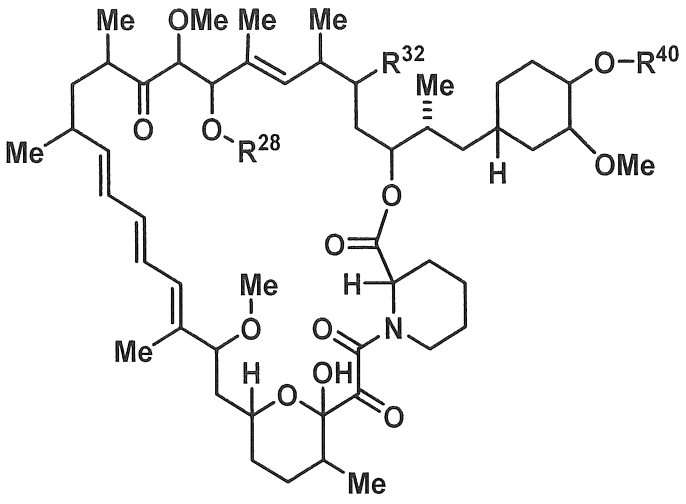
Sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của Công thức Ia,



(Ia)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32}, R^{28}, và R^{40} được mô tả như trên.

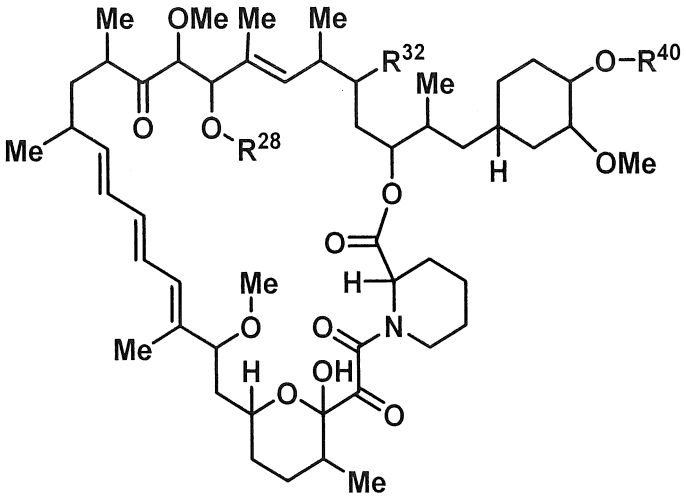
Sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của Công thức I,



(I)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32}, R^{28}, và R^{40} được mô tả như trên.

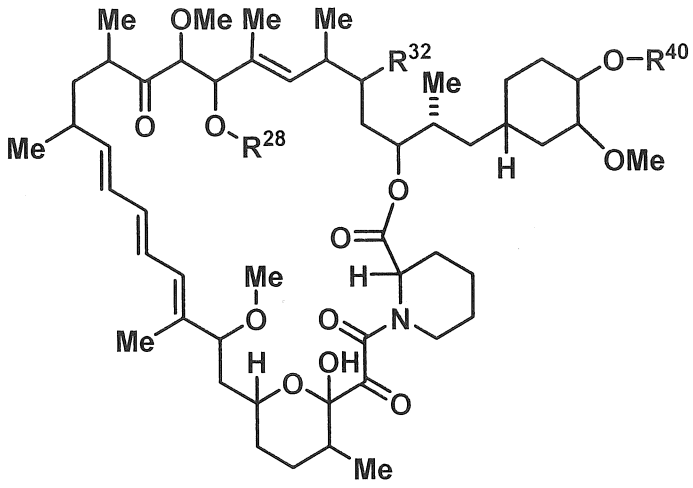
Sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của Công thức Ib:



(Ib)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32}, R^{28}, và R^{40} được mô tả như trên ở công thức I.

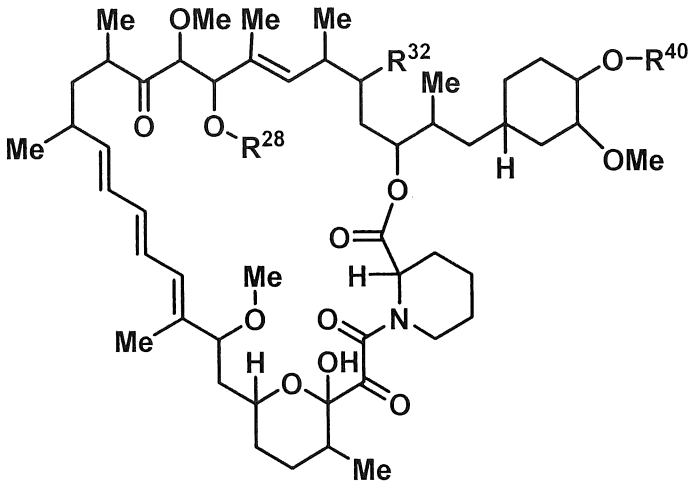
Sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của Công thức II,



(II)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32}, R^{28}, và R^{40} được mô tả như trên.

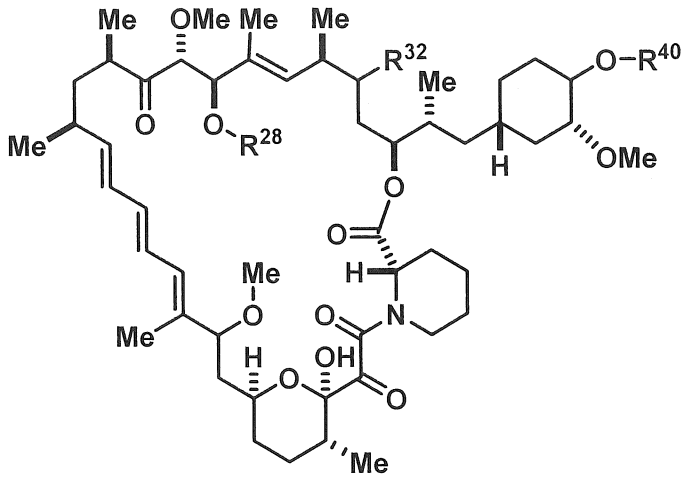
Sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của Công thức IIb:



(IIb)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32}, R^{28}, và R^{40} được mô tả như trên ở công thức II.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức sau:



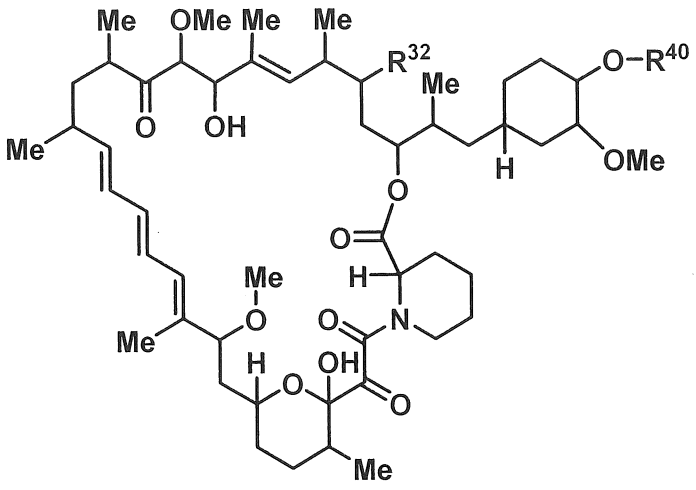
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

Theo một số phương án nhất định, R^{32} là =O. Theo một số phương án, R^{32} là $–OR^3$. Theo một số phương án, R^{32} là H. Theo một số phương án, R^{32} là $-N_3$.

Như đã mô tả ở trên, mỗi R^3 độc lập là H hoặc $(C_1\text{-}C_6)$alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^3 là H. Theo một số phương án nhất định, R^3 là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^3 là metyl.

Theo một số phương án nhất định, R^{28} là H. Theo một số phương án nhất định, R^{28} là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^{40} là H.

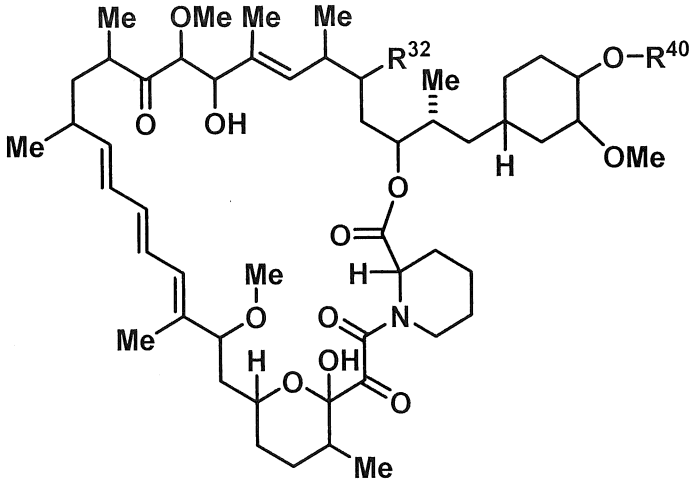
Theo một số phương án nhất định, hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức I-40b:



(I-40b)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32} và R^{40} được mô tả như trên ở Công thức Ia, Ic, I, hoặc II.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức I-40:



(I-40)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32} và R^{40} được mô tả như trên.

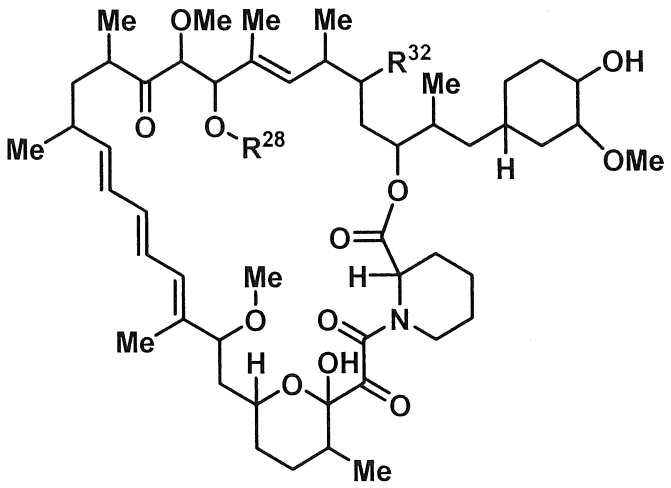
Theo một số phương án nhất định, R^{40} là $–C(=Z^1)-R^{40a}$. Theo một số phương án nhất định, Z^1 là O. Theo một số phương án nhất định, Z^1 là S.

Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là -O-(C_1-C_6)alkyl hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ NO_2 và halogen.

Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–A^1$-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1 và A^2. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^2. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–A^1$-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^2 và A^1. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^2. Theo một số phương án nhất định, R^{40a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^3.

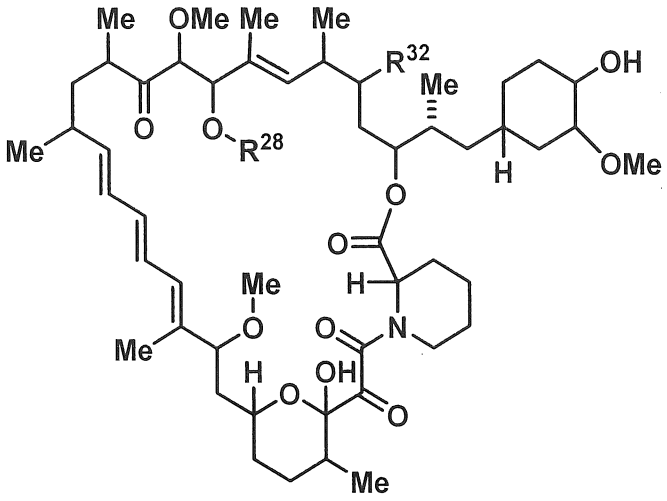
Theo một số phương án nhất định, hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức I-28b:



(I-28b)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32} và R^{28} được mô tả như trên ở Công thức Ia, Ic, I, hoặc II.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức I-28:



(I-28)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32} và R^{28} được mô tả như trên.

Theo một số phương án nhất định, R^{28} là $–C(=Z^1)-R^{28a}$. Theo một số phương án, Z^1 là O. Theo một số phương án, Z^1 là S.

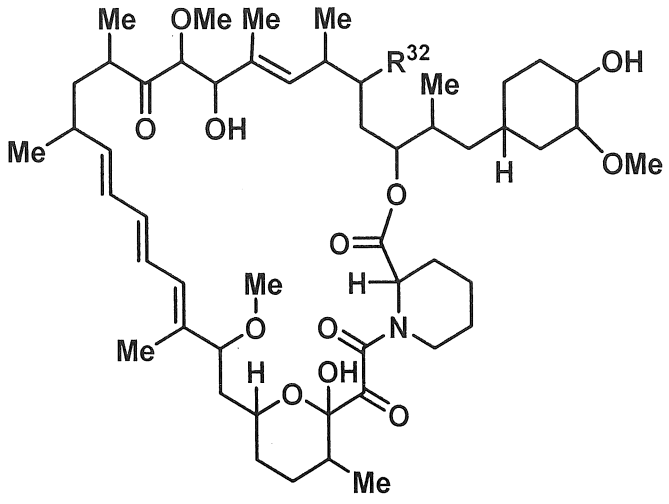
Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là -O-$(C_1$-$C_6)$alkyl hoặc –O-$(C_6$-$C_{10})$aryl; trong đó aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ NO_2 và halogen.

Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–A^1$-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1 và A^2. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^2. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–A^1$-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong

đó không có L^2 và A^1. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^2. Theo một số phương án nhất định, R^{28a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^3.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức I-32b:



(I-32b)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó R^{32} được mô tả như trên ở công thức Ia, Ic, I, hoặc II.

Theo một số phương án nhất định, R^{32} là $–O-C(=Z^1)-R^{32a}$. Theo một số phương án nhất định, Z^1 là O. Theo một số phương án nhất định, Z^1 là S.

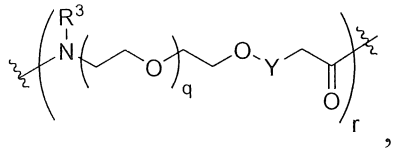
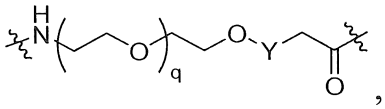
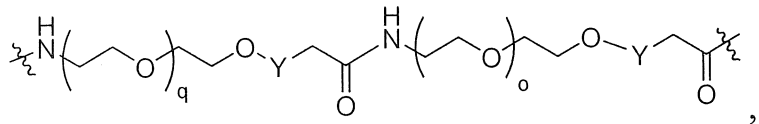
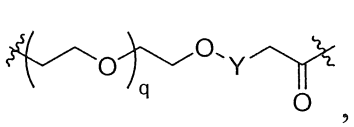
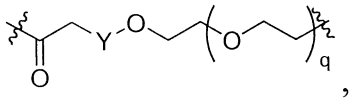
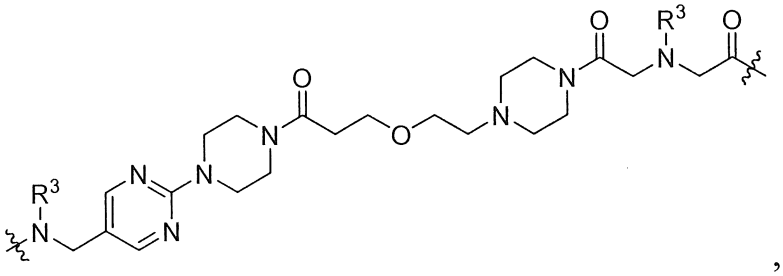
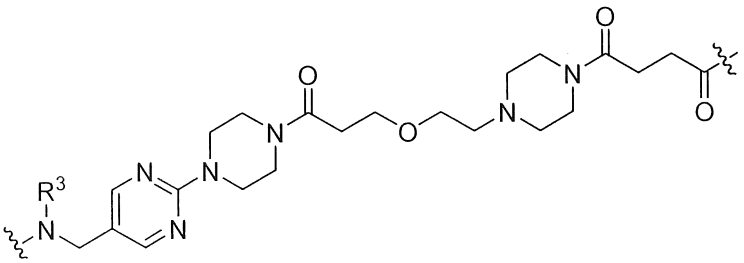
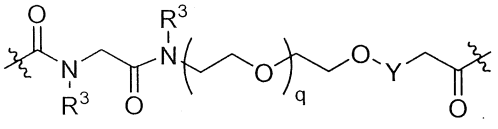
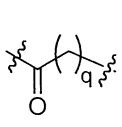
Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là -O-(C_1-C_6)alkyl hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ NO_2 và halogen.

Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $–A^1$-L^1-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $–A^1$-A^2-B. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

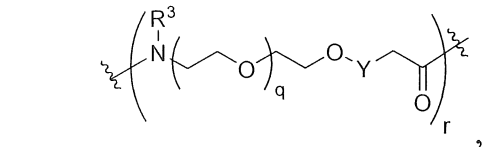
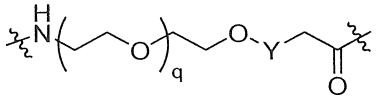
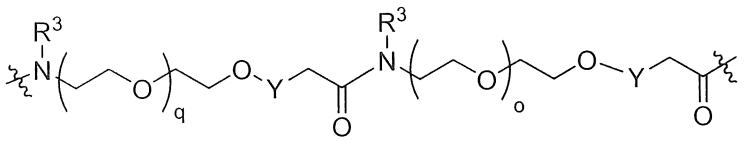
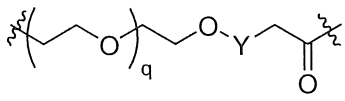
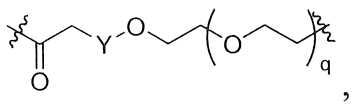
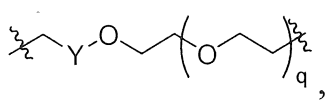
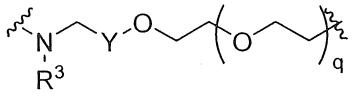
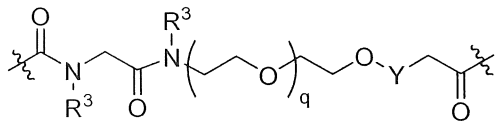
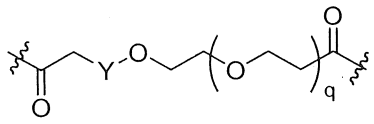
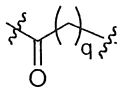
Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1 và A^2. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^2.

Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $-A^1-L^1-A^2-B$, trong đó không có A^1. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $-A^1-L^1-A^2-B$. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $-A^1-A^2-B$. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2 và A^1. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2. Theo một số phương án nhất định, R^{32a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^3.

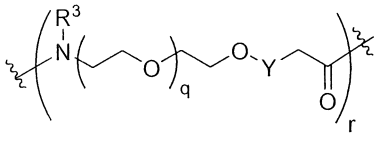
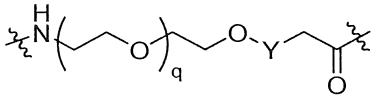
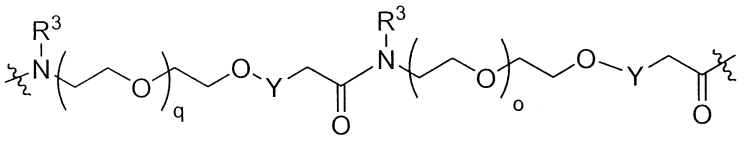
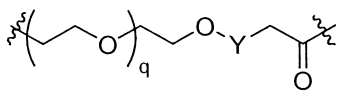
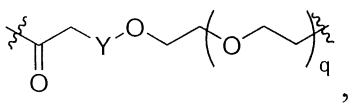
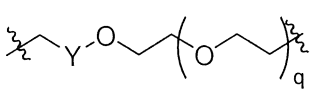
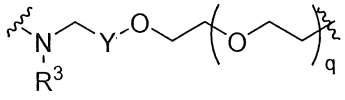
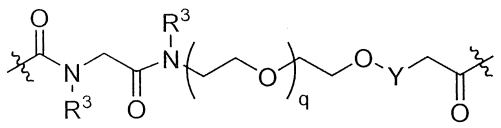
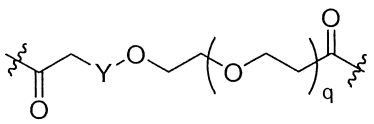
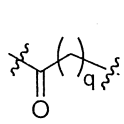
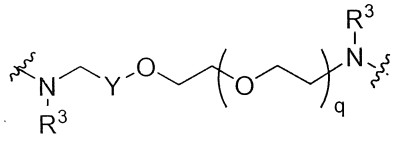
Như đã mô tả ở trên, mỗi L^1 độc lập được chọn từ


,

,

,

,

,

,

,

, và

.

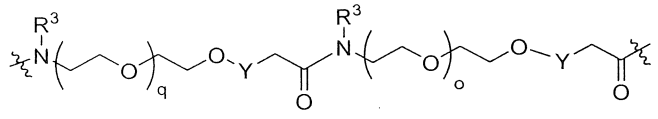
Như đã mô tả ở trên cho Công thức Ia, mỗi L^1 độc lập được chọn từ

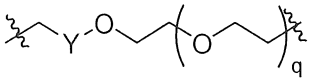

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

.

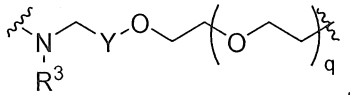
Như đã mô tả ở trên cho Công thức Ic, mỗi L^1 độc lập được chọn từ

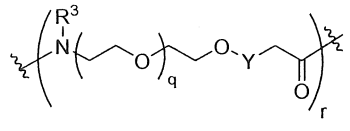
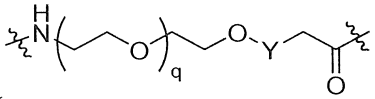
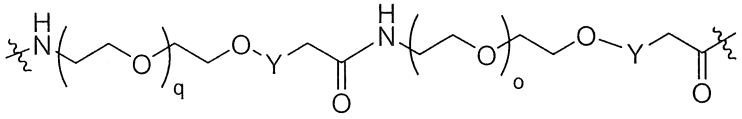
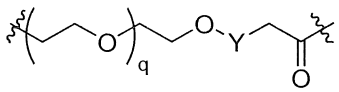
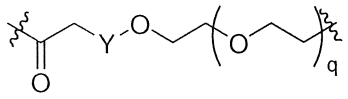
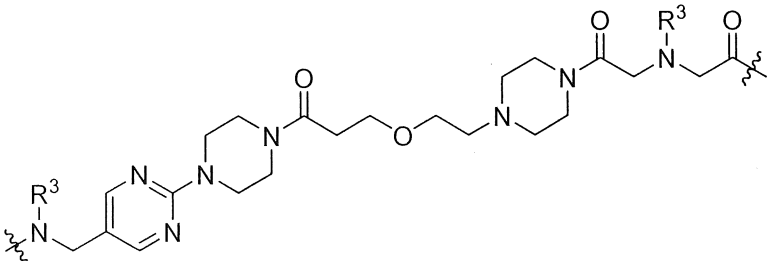
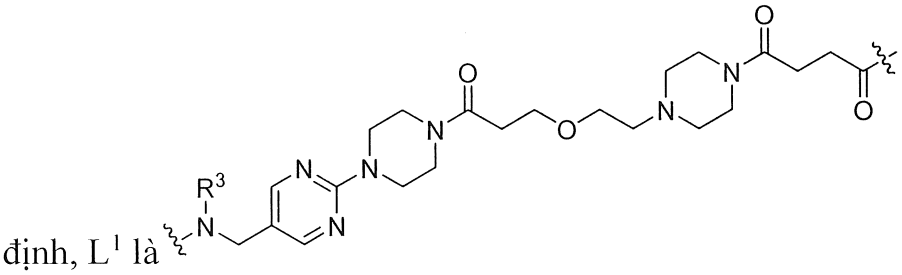

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

.

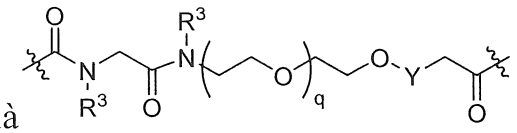
Theo một số phương án nhất định, L^1 là

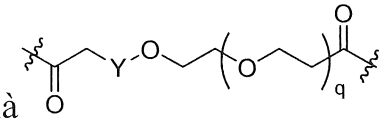
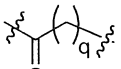
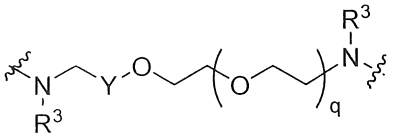

.

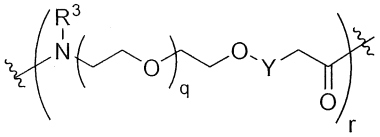
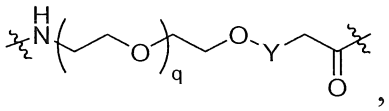
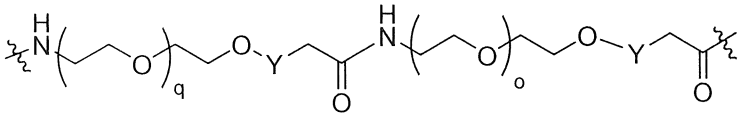
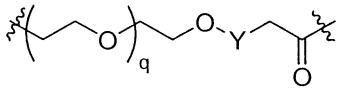
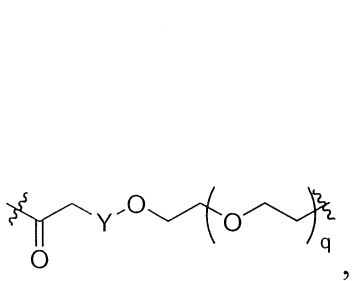
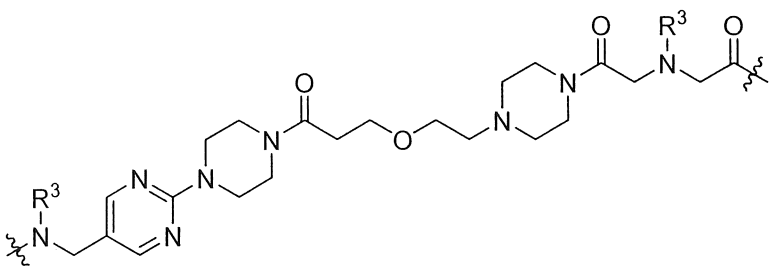
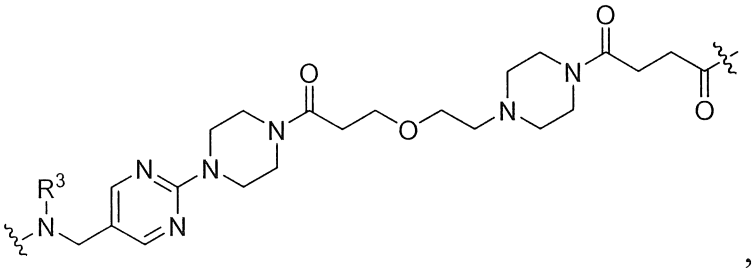
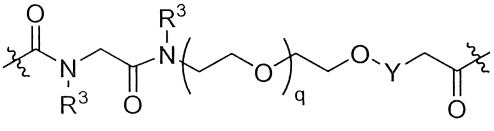
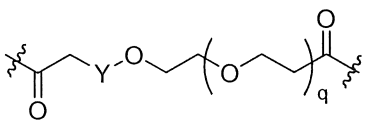
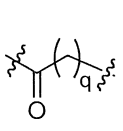
Theo một số phương án nhất định, L^1 là  .

Theo một số phương án nhất định, L^1 là  .

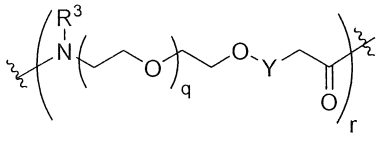
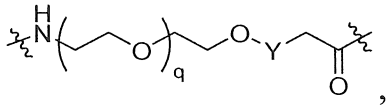
Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  .

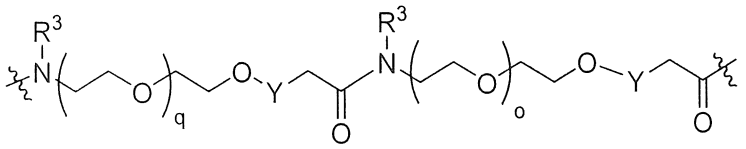
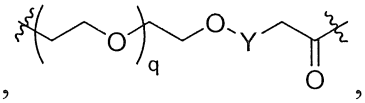
Theo một số phương án nhất định, L^1 là  .

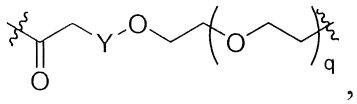
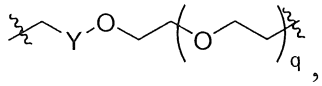
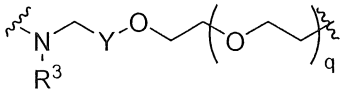
Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  . Theo một số phương án nhất định, L^1 là  .

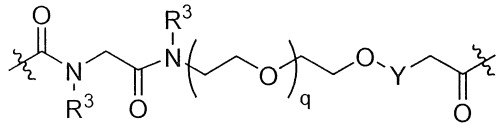
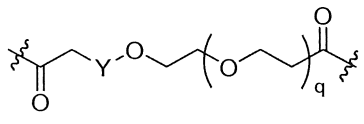
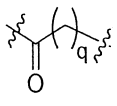
Như đã mô tả ở trên, L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

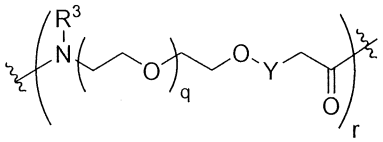
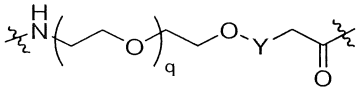
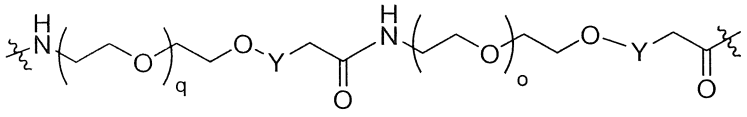
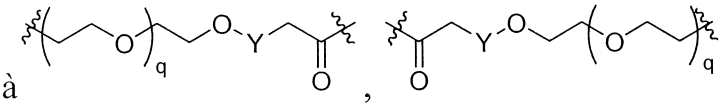
Như đã mô tả ở trên đối với Công thức Ia và Ic, L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

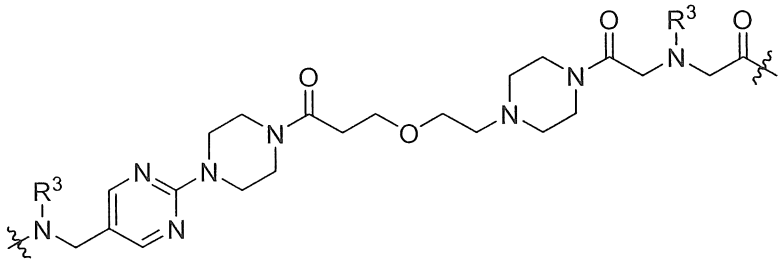
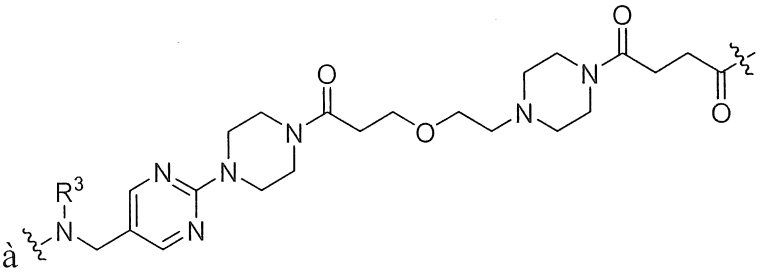
 ,  ,

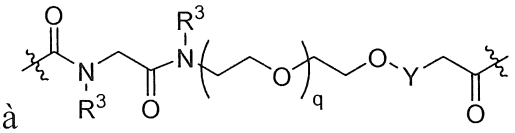
 ,  ,

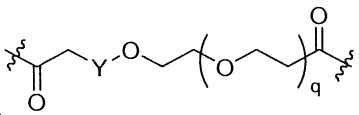
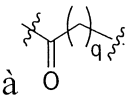
 ,  ,  ,

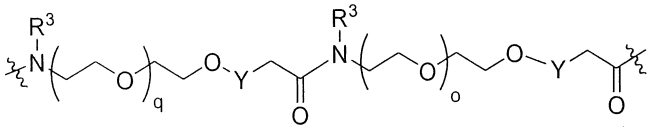
 ,  , và  .

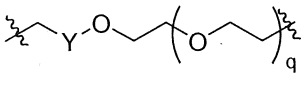
Theo một số phương án nhất định, không có L^2. Theo một số phương án nhất định, L^2 là  . Theo một số phương án nhất định, L^2 là  . Theo một số phương án nhất định, L^2 là  . Theo một số phương án nhất định, L^2 là  . Theo một số phương án

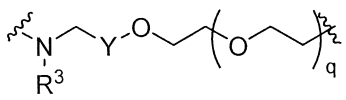
nhất định, L^2 là  . Theo một số phương án nhất định, L^2 là  .

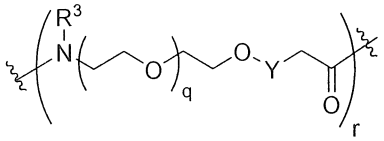
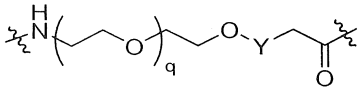
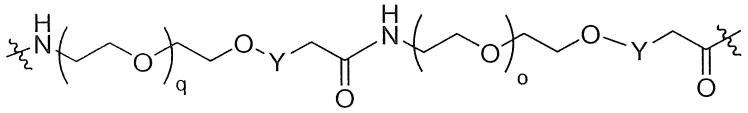
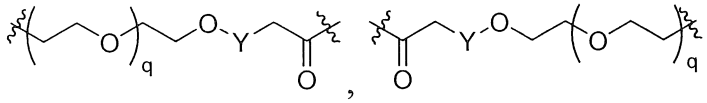
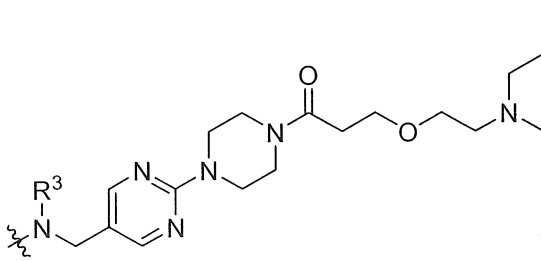
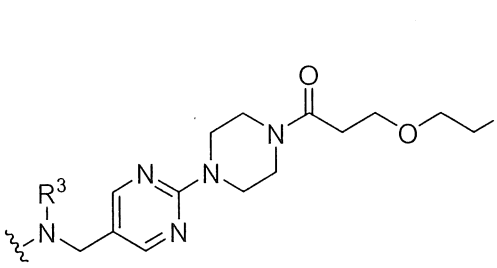
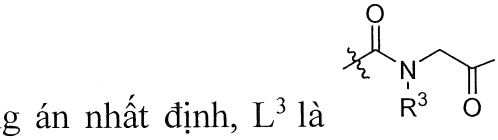
Theo một số phương án nhất định, L^2 là  .

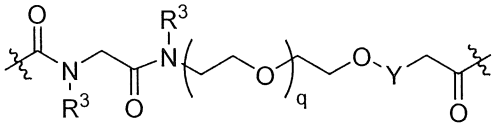
Theo một số phương án nhất định, L^2 là  . Theo một số phương án nhất định, L^2 là  .

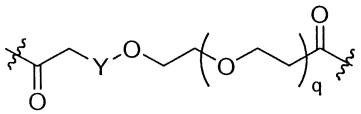
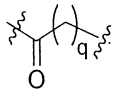
Theo một số phương án nhất định, L^2 là  .

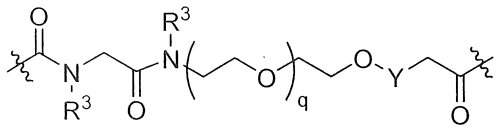
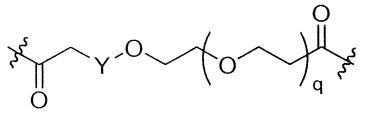
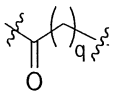
Theo một số phương án nhất định, L^2 là  .

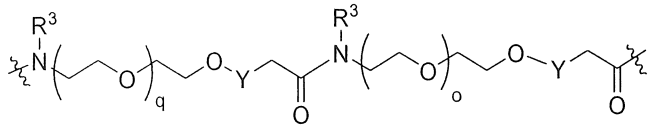
Theo một số phương án nhất định, L^2 là  .

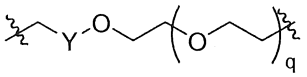
Theo một số phương án nhất định, không có L^3. Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^3 là  .

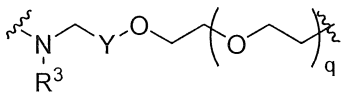
Theo một số phương án nhất định, L^3 là  .

Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^3 là  . Theo một số phương án nhất định, L^2 là

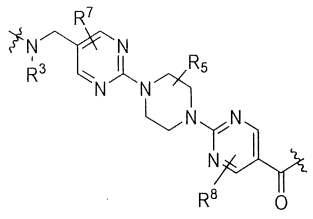
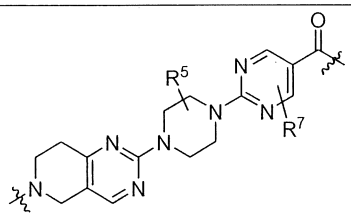
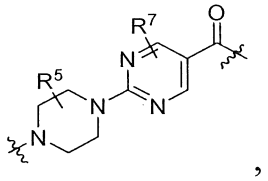
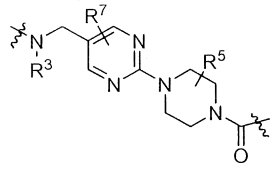
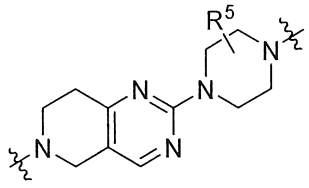
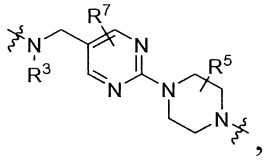
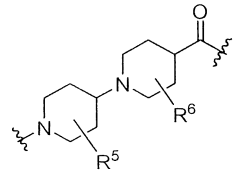
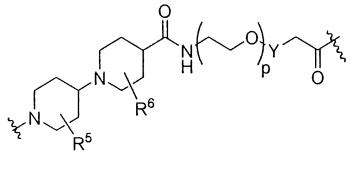
 . Theo một số phương án nhất định, L^2 là  . Theo một số phương án nhất định, L^2 là  .

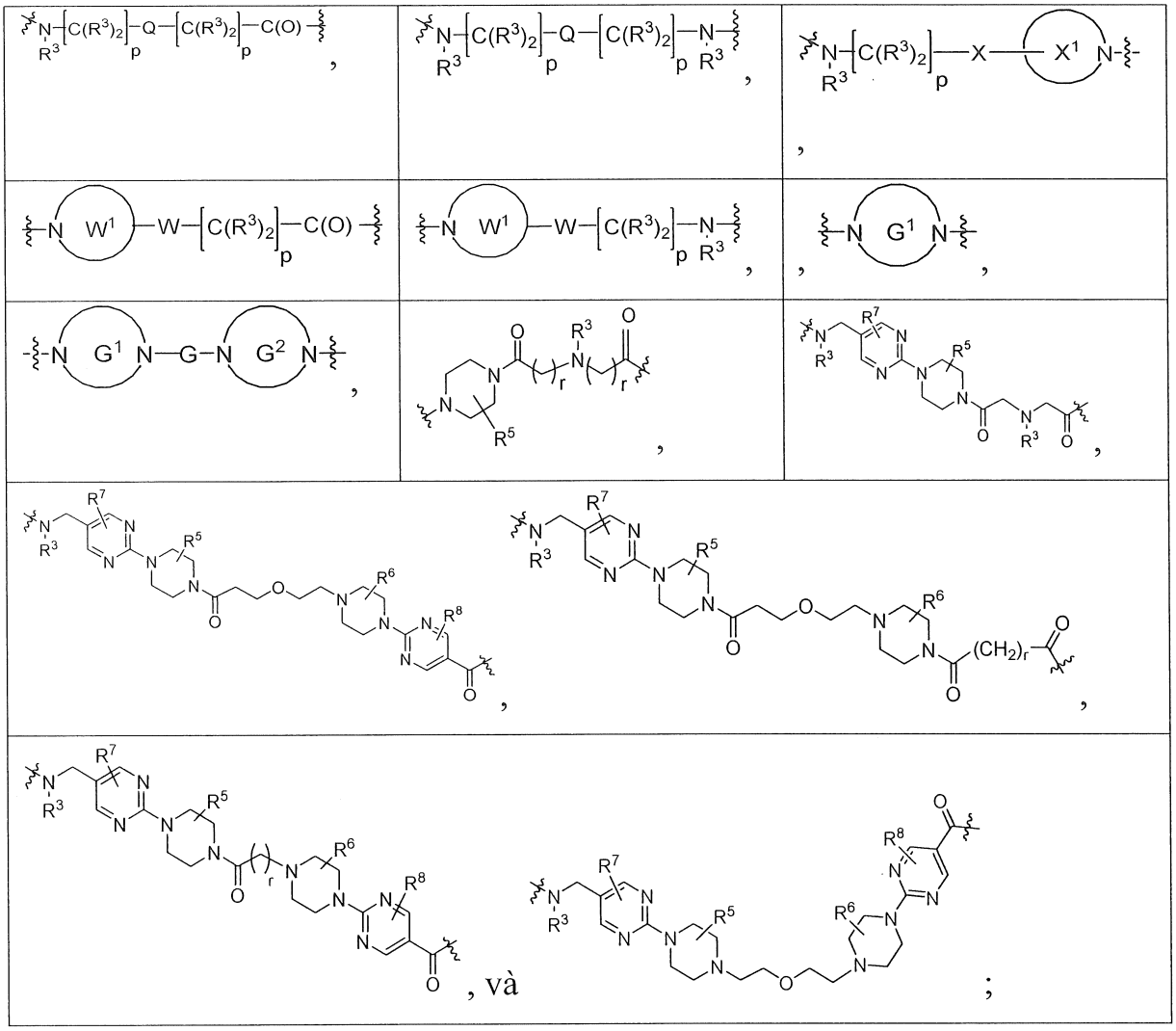
Theo một số phương án nhất định, L^3 là  .

Theo một số phương án nhất định, L^3 là  .

Theo một số phương án nhất định, L^3 là  .

Như đã mô tả ở trên, A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ



mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

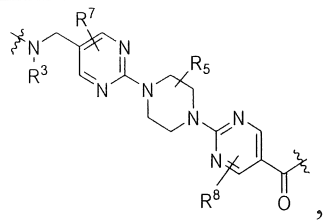
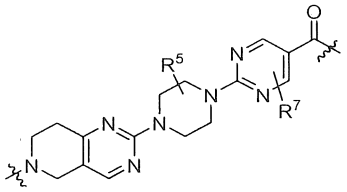
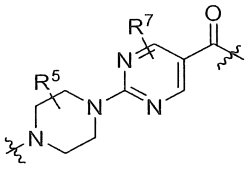
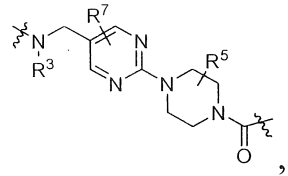
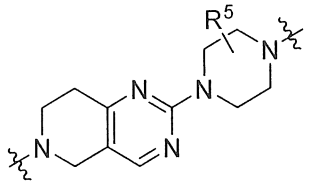
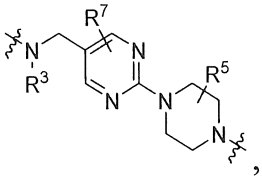
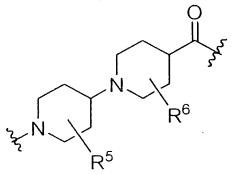
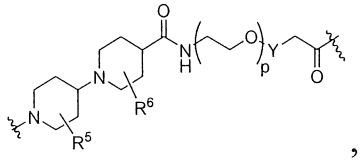
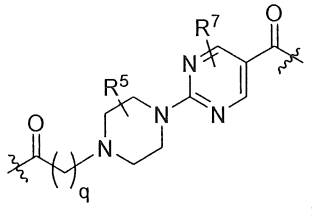
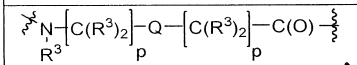
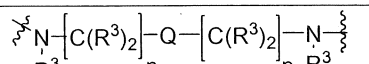
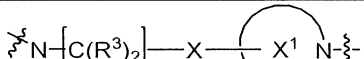
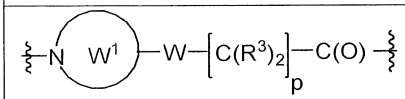
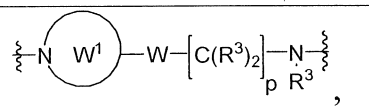
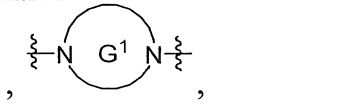
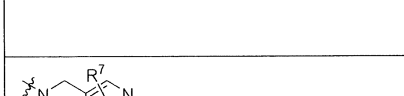
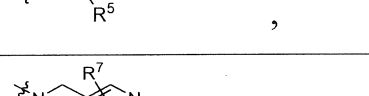
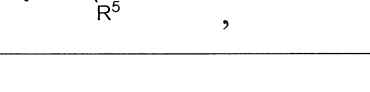
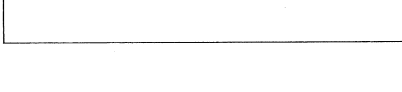
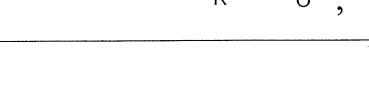
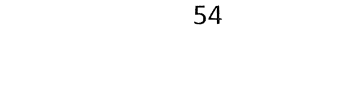
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

Như được mô tả ở trên đối với Công thức Ia, A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

<table>
<tr><td>  </td><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td><td>  </td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>  </td><td></td></tr>
</table>

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

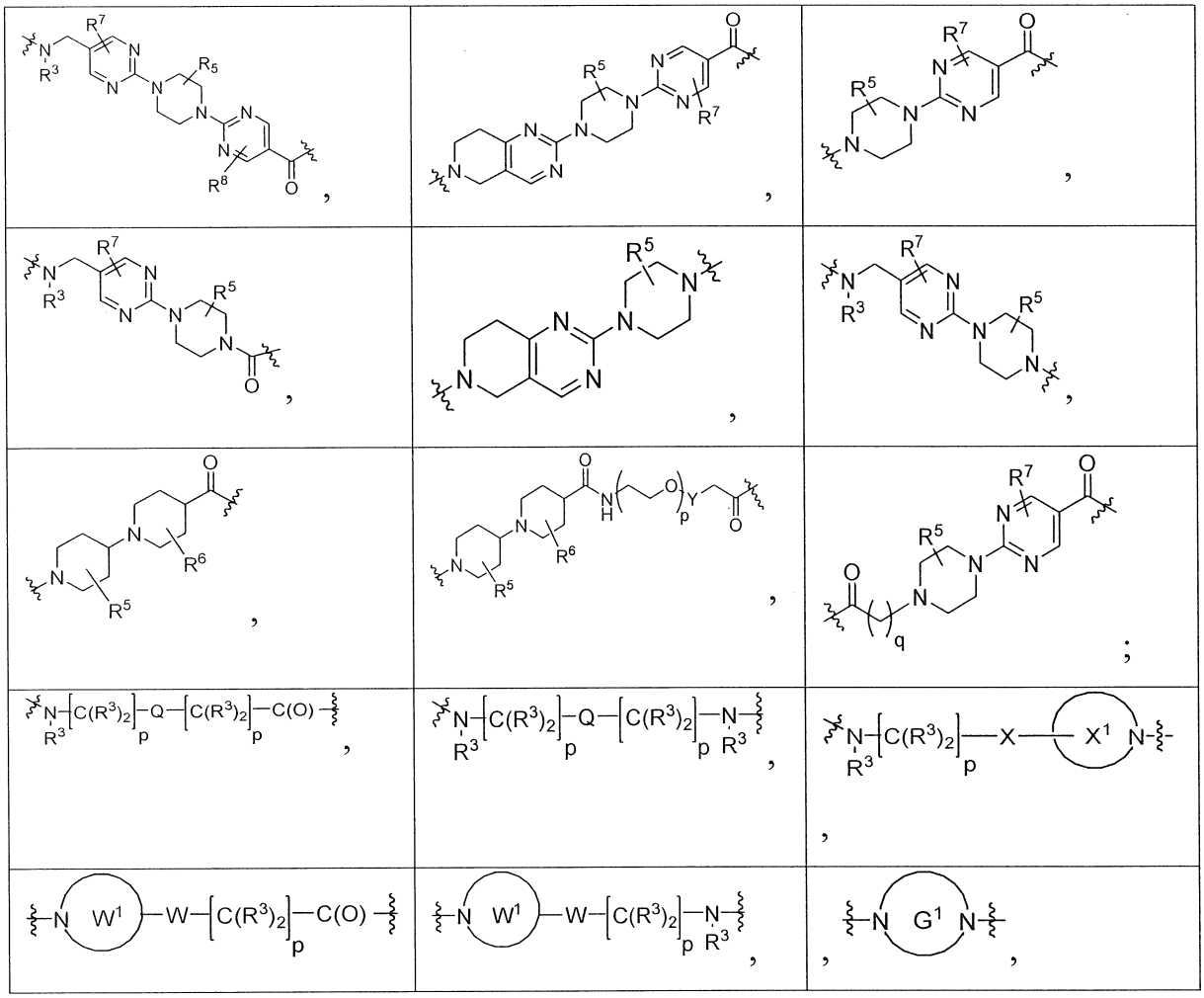
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

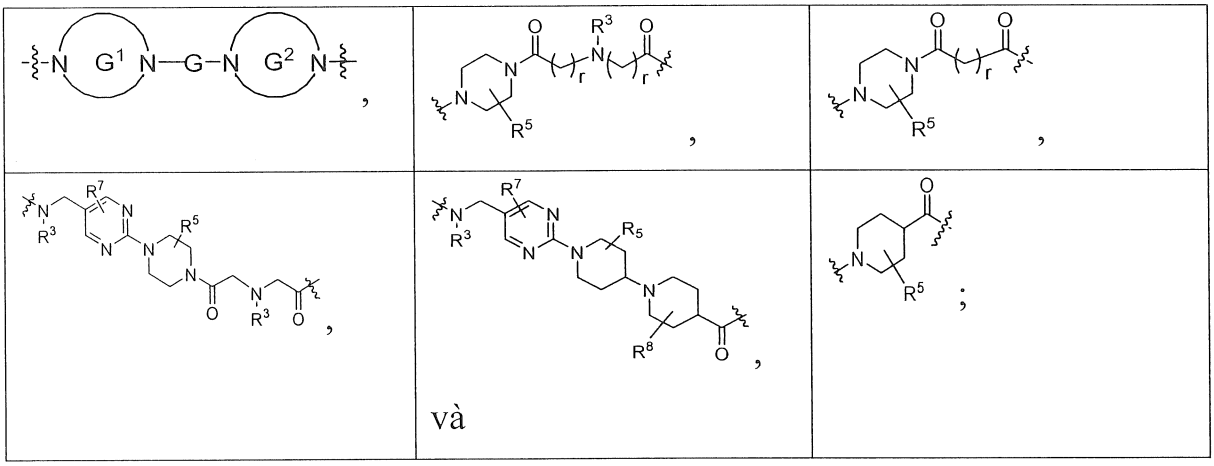
mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

Như được mô tả ở trên đối với Công thức Ic, A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ





mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

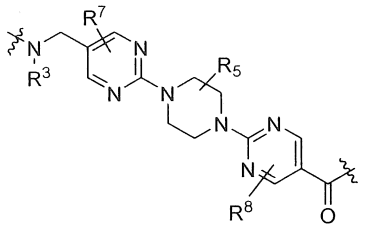
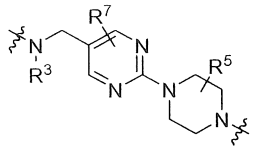
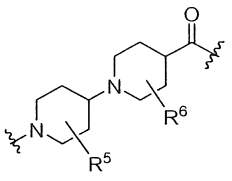
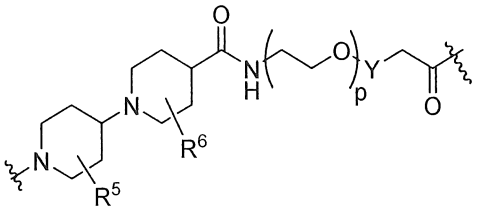
mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

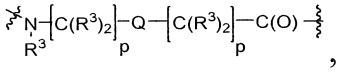
mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

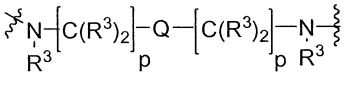
mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

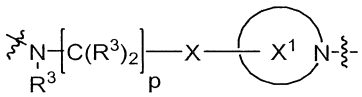
Đối với Công thức I, liên kết ở phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$ hoặc L^2; và liên kết ở phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3. Đối với Công thức II, liên kết ở phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$; và liên kết ở phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B. Đối với Công thức Ia và Ic, liên kết ở phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$ hoặc L^2; và trong đó liên kết ở phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3.

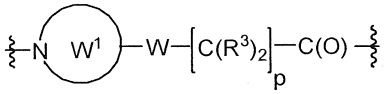
Theo một số phương án nhất định, không có A^1. Theo một số phương án nhất

định, A^1 là  . Theo một số phương án nhất định, A^1 là  . Theo một số phương án nhất định, A^1 là  . Theo một số phương án nhất định, A^1 là  .

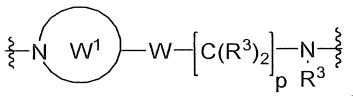
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  , trong đó mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen.

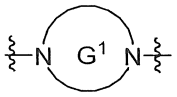
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  , trong đó mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen.

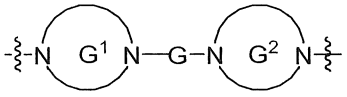
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  , trong đó mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi X^1 là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

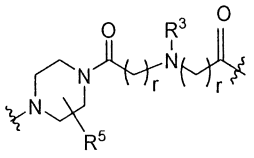
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  , trong đó mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen,

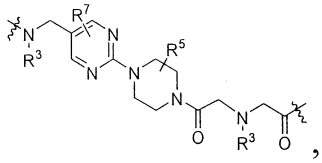
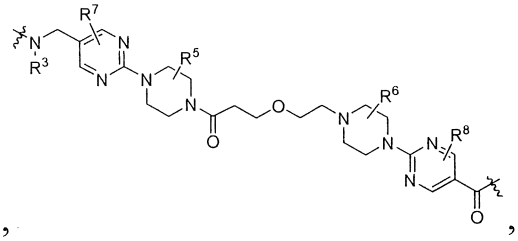
heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi W^1 là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

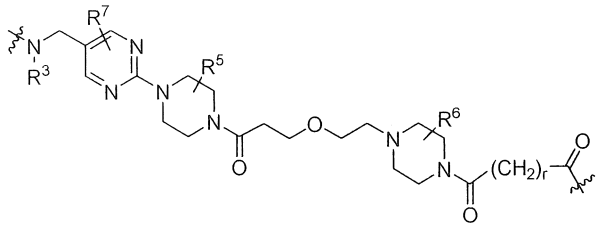
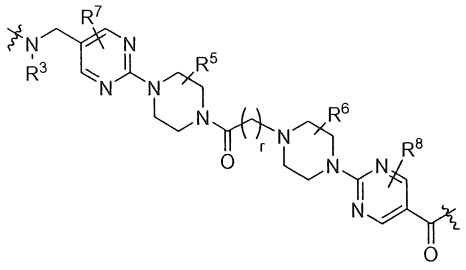
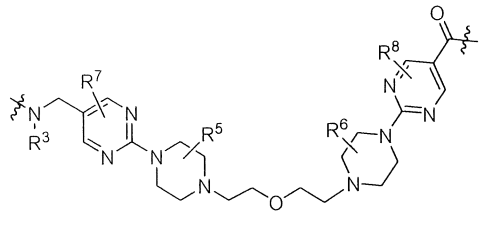
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  , trong đó mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi W^1 là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

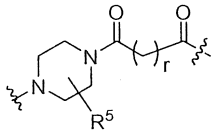
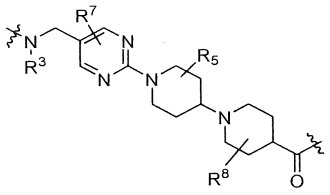
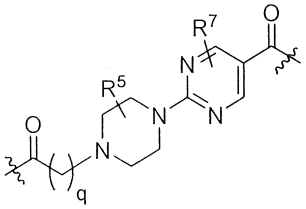
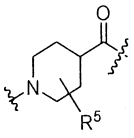
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  , trong đó mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen.

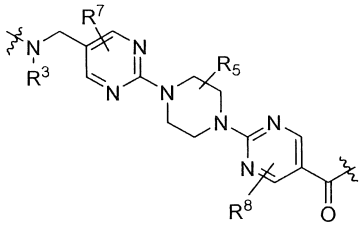
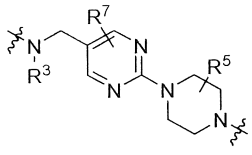
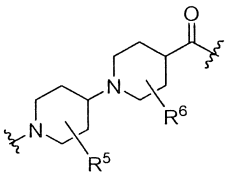
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  , trong đó mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

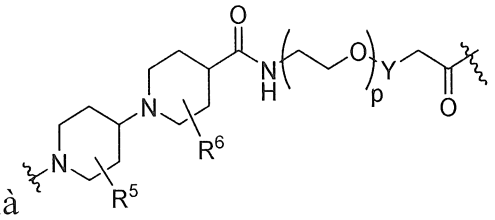
Theo một số phương án nhất định, A^1 là  ,

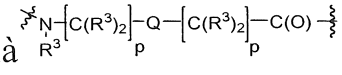
 ,  ,

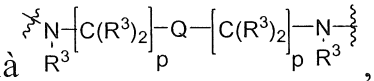

, 
, hoặc 
.

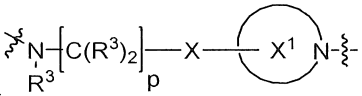
Theo một số phương án nhất định, A^1 là 
. Theo một số phương án nhất định, A^1 là 
. Theo một số phương án nhất định, A^1 là 
. Theo một số phương án nhất định, A^1 là 
.

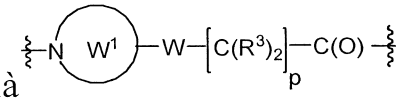
Theo một số phương án nhất định, không có A^2. Theo một số phương án nhất định, A^2 là 
. Theo một số phương án nhất định, A^2 là 
. Theo một số phương án nhất định, A^2 là 
. Theo

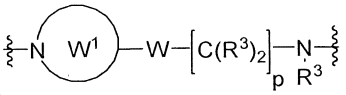
một số phương án nhất định, A^2 là  .

Theo một số phương án nhất định, A^2 là  , trong đó mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen.

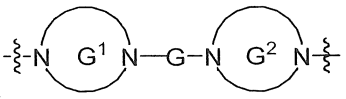
Theo một số phương án nhất định, A^2 là  , trong đó mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen.

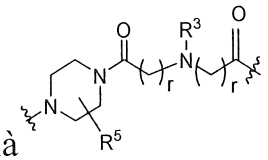
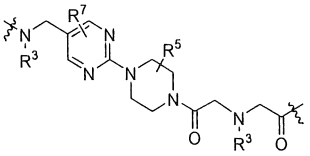
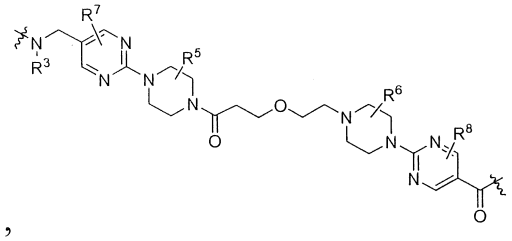
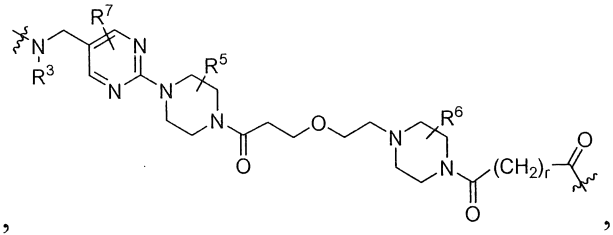
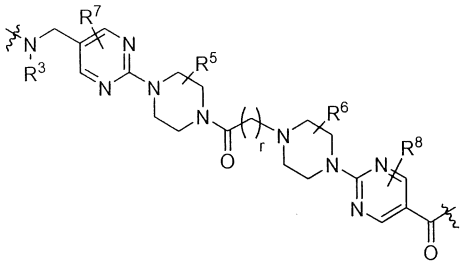
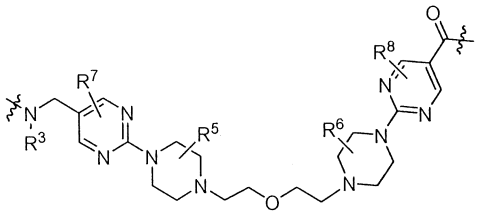
Theo một số phương án nhất định, A^2 là  , trong đó mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

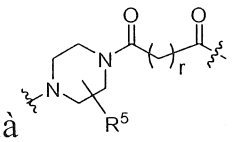
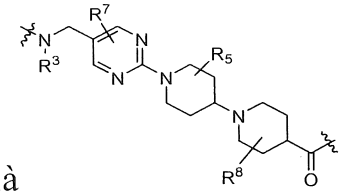
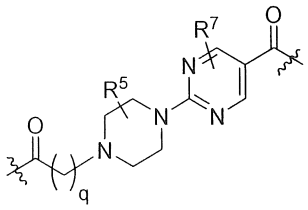
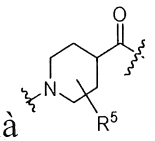
Theo một số phương án nhất định, A^2 là  , trong đó mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

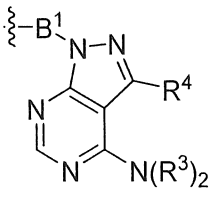
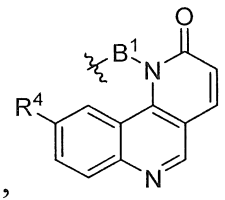
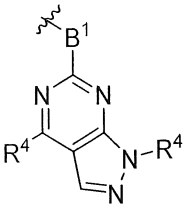
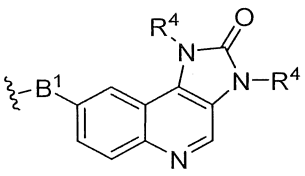
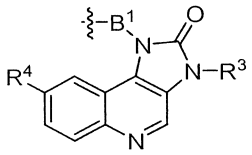
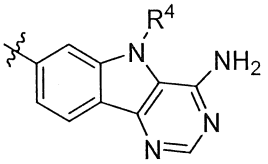
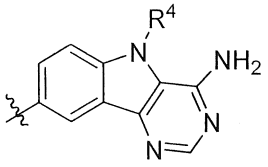
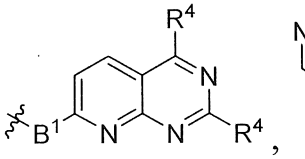
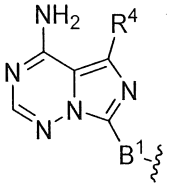
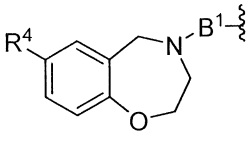
Theo một số phương án nhất định, A^2 là  , trong đó mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

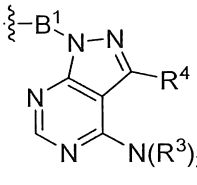
Theo một số phương án nhất định, A^2 là , trong đó mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen.

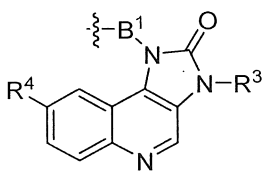
Theo một số phương án nhất định, A^2 là  , trong đó mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen; và mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen.

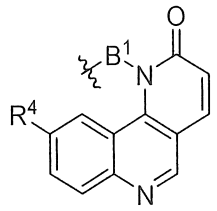
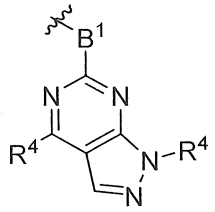
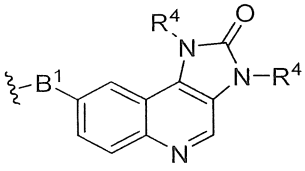
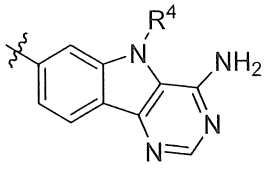
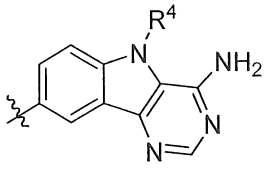
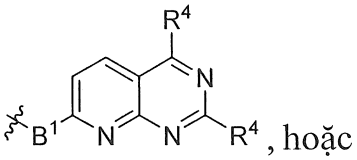
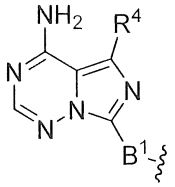
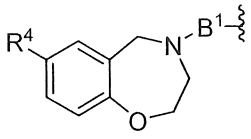
Theo một số phương án nhất định, A^2 là  ,  ,  ,  ,  , hoặc  .

Theo một số phương án nhất định, A^2 là  . Theo một số phương án nhất định, A^2 là  . Theo một số phương án nhất định, A^2 là  . Theo một số phương án nhất định, A^2 là  .

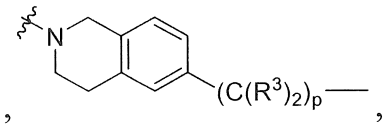
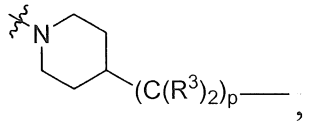
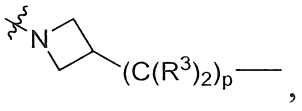
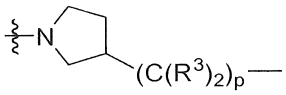
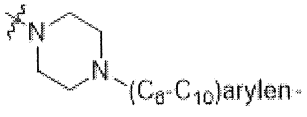
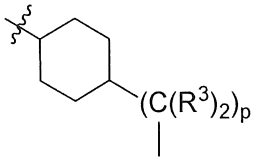
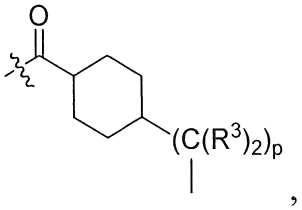
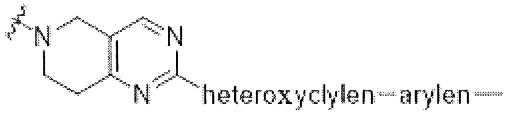
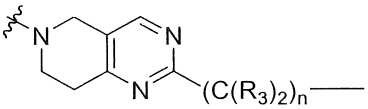
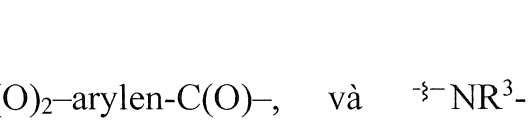
Như đã mô tả ở trên, mỗi B độc lập được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  và  .

Theo một số phương án nhất định, B là  .

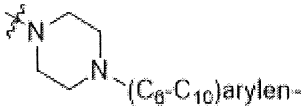
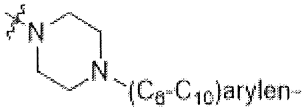
Theo một số phương án nhất định, B là  .

Theo một số phương án nhất định, B là  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  . Theo một số phương án nhất định, B là  .

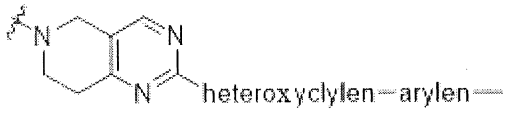
Như đã mô tả ở trên, mỗi B^1 độc lập được chọn từ $^{-\!\!\!

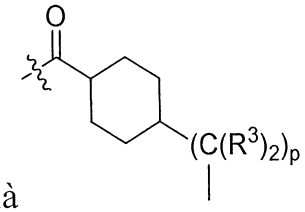
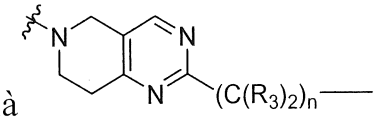
Như đã mô tả ở trên của công thức Ic, mỗi B^1 độc lập được chọn từ $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$(C_6$-$C_{10})$arylen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarylen-, $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarylen-$(C(R^3)_2)_n$-, $^{-\lesssim}(C_6$-$C_{10})$arylen-, $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$NR^3C(O)$-, $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-heteroarylen-heteroxyclylen-$(C_6$-$C_{10})$arylen-, $^{-\lesssim}$heteroarylen-heteroxyclylen-$(C_6$-$C_{10})$arylen-, , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arylen-C(O)–, và $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-$S(O)_2$–arylen-$(C(R^3)_2)_n$–; trong đó liên kết $^{-\lesssim}$ phía bên trái của B^1, như hình vẽ, được liên kết với A^2, L^3, hoặc L^1; và trong đó heteroarylen, heteroxyclylen, và arylen độc lập với nhau được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl.

Theo một số phương án nhất định, B^1 là $^{-\lesssim}NR^3$-$(C(R^3)_2)_n$-.

Theo một số phương án nhất định, B^1 là  . Theo một số phương án nhất định, B^1 là  , trong đó arylen được thế tùy chọn với haloalkyl.

Theo một số phương án nhất định, B^1 là $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$, $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})arylen-(C(R^3)_2)_n-$, $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-heteroarylen-$, $-\S-(C_6-C_{10})arylen-$, $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$, $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-$, hoặc $-\S-heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-$. Theo một số phương án nhất định, B^1 là $-\S-C(=O)-(C(R^3)_2)_p-$ hoặc $-\S-C(=O)-(C(R^3)_2)_p-heteroarylen-$.

Theo một số phương án nhất định, B^1 là . Theo một số phương án nhất định, B^1 là  . Theo một số phương án nhất định, B^1 là $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2-arylen-C(O)-$.

Theo một số phương án nhất định, B^1 là $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-heteroarylen-(C(R^3)_2)_n-$. Theo một số phương án nhất định, B^1 là  . Theo một số phương án nhất định, B^1 là  . Theo một số phương án nhất định, B^1 là $-\S-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2-arylen-(C(R^3)_2)_n-$.

Theo một số phương án nhất định, trong B^1, heteroaryl, heteroxyclyl, và arylen được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl.

Theo một số phương án nhất định, R^3 là H. Theo một số phương án nhất định, R^3 là $(C_1-C_6)alkyl$.

Theo một số phương án nhất định, R^4 là H. Theo một số phương án nhất định, R^4 là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl. Theo một số phương án nhất định, R^4 là halogen. Theo một số phương án nhất định, R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, heteroxyclyl có 5-12 cạnh, hoặc $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, trong đó heteroaryl, heteroxyclyl, và aryl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-(C_1\text{-}C_6)$alkylen-heteroaryl, $-(C_1\text{-}C_6)$alkylen-CN, hoặc $-C(O)NR^3$-heteroaryl. Theo một số phương án nhất định, R^4 là $-C(O)NR^3$-heteroxyclyl. Theo một số phương án nhất định, R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$.

Như đã mô tả ở trên, mỗi R^5 độc lập là H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1\text{-}C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^5 là H. Theo một số phương án nhất định, R^5 là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, trong đó alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^5 là $-C(O)OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^5 là $-N(R^3)_2$.

Như đã mô tả ở trên, mỗi R^6 độc lập là H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1\text{-}C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^6 là H. Theo một số phương án nhất định, R^6 là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, trong đó alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^6 là $-C(O)OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^6 là $-N(R^3)_2$.

Như đã mô tả ở trên, mỗi R^7 độc lập là H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1\text{-}C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^7 là H. Theo một số phương án nhất định, R^7 là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, trong đó alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^7 là $-C(O)OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^7 là $-N(R^3)_2$.

Như đã mô tả ở trên, mỗi R^8 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, -$C(O)OR^3$, hoặc –$N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với –$N(R^3)_2$ hoặc -OR^3. Theo một số phương án nhất định, R^8 là H. Theo một số phương án nhất định, R^8 là $(C_1$-$C_6)$alkyl, trong đó alkyl được thế tùy chọn với –$N(R^3)_2$ hoặc -OR^3. Theo một số phương án nhất định, R^8 là -$C(O)OR^3$. Theo một số phương án nhất định, R^8 là –$N(R^3)_2$.

Như đã mô tả ở trên, mỗi Y độc lập là $C(R^3)_2$ hoặc một liên kết. Theo một số phương án nhất định, Y là $C(R^3)_2$. Theo một số phương án nhất định, Y là CH_2. Theo một số phương án, Y là một liên kết.

Theo một số phương án nhất định, n bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8, hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó. Theo một số phương án nhất định, n bằng 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án nhất định, n bằng 5, 6, 7, hoặc 8. Theo một số phương án, n bằng 9, 10, 11, hoặc 12.

Theo một số phương án nhất định, o là số nguyên từ 0 đến 10 hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó. Theo một số phương án nhất định, o là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5. Theo một số phương án nhất định, o là 6, 7, 8, 9 hoặc 10. Theo một số phương án nhất định, o bằng từ 1 đến 7. Theo một số phương án nhất định, o bằng từ 1 đến 8. Theo một số phương án nhất định, o bằng từ 1 đến 9. Theo một số phương án nhất định, o bằng từ 3 đến 8.

Theo một số phương án nhất định, o là số nguyên từ 0 đến 30 hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó. Theo một số phương án nhất định, o là số nguyên từ 0 đến 30, 29, 28, 27 hoặc 26. Theo một số phương án nhất định, o là số nguyên từ 0 đến 25, 24, 23, 22, hoặc 21. Theo một số phương án nhất định, o là số nguyên từ 0 đến 20, 19, 18, 17 hoặc 16. Theo một số phương án nhất định, o là số nguyên từ 0 đến 15, 14, 13, 12 hoặc 11.

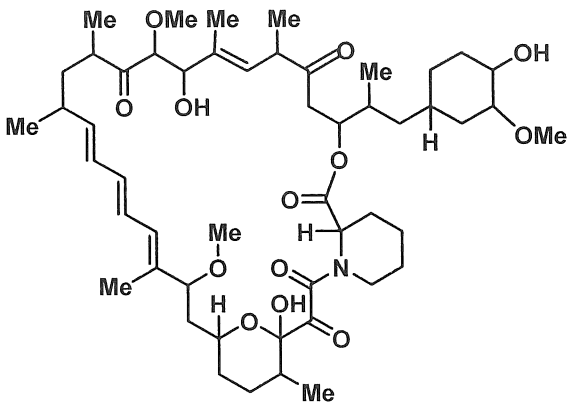
Theo một số phương án nhất định, p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, hoặc bất kỳ khoảng nào có thể lấy được trong đó. Theo một số phương án nhất định, p bằng 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12. Theo một số phương án nhất định, p bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án nhất định, p bằng 4, 5 hoặc 6.

Theo một số phương án nhất định, q là số nguyên từ 0 đến 10 hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó. Theo một số phương án nhất định, q bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5. Theo một số phương án nhất định, q bằng 6, 7, 8, 9 hoặc 10. Theo một số phương án nhất định, q bằng từ 1 đến 7. Theo một số phương án nhất định, q bằng từ 1 đến 8. Theo một số phương án nhất định, q bằng từ 1 đến 9. Theo một số phương án nhất định, q bằng từ 3 đến 8.

Theo một số phương án nhất định, q là số nguyên từ 0 đến 30 hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó. Theo một số phương án nhất định, q là số nguyên từ 0 đến 30, 29, 28, 27 hoặc 26. Theo một số phương án nhất định, q là số nguyên từ 0 đến 25, 24, 23, 22 hoặc 21. Theo một số phương án nhất định, q là số nguyên từ 0 đến 20, 19, 18, 17 hoặc 16. Theo một số phương án nhất định, q là số nguyên từ 0 đến 15, 14, 13, 12 hoặc 11.

Như được mô tả ở trên, r là số nguyên từ 1 đến 6. Theo một số phương án nhất định, r bằng 1. Theo một số phương án nhất định, r bằng 2. Theo một số phương án nhất định, r bằng 3. Theo một số phương án nhất định, r bằng 4. Theo một số phương án nhất định, r bằng 5. Theo một số phương án nhất định, r bằng 6.

Như đã mô tả ở trên, khi R^{28} và R^{40} là H, thì R^{32} không phải là =O. Theo một số phương án nhất định, hợp chất không phải là rapamyxin, như được trình bày bên dưới:



Theo một số phương án nhất định, trong công thức Ia hoặc Ic, R^{32} là –O-C(=Z^1)-R^{32a}. Theo một số phương án nhất định, R^{32} là –O-C(=Z^1)-R^{32a}; trong đó R^{32a} là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; hoặc –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B. Theo một số phương án nhất định, trong công thức Ia hoặc Ic, R^{28} là –C(=Z^1)-R^{28a}. Theo một số phương án nhất định, R^{28} là –C(=Z^1)-R^{28a}; trong đó R^{28a} là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; hoặc –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B. Theo một số phương án nhất định, trong công thức Ia hoặc Ic, R^{40} là –C(=Z^1)-R^{40a}. Theo một số phương án nhất định, R^{40} là –C(=Z^1)-R^{40a}; trong đó R^{40a} là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; hoặc –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia hoặc Ic, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai hoặc ba trong số các đặc điểm sau:

a) R^{32} là –O-C(=Z^1)-R^{32a};

b) R^{28} là –C(=Z^1)-R^{28a};

c) R^{40} là –C(=Z^1)-R^{40a}.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia hoặc Ic, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai hoặc ba trong số các đặc điểm sau:

a) R^{32} là –O-C(=Z^1)-R^{32a}; trong đó R^{32a} là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; hoặc –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B;

b) R^{28} là –C(=Z^1)-R^{28a}; trong đó R^{28a} là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; hoặc –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B;

c) R^{40} là $-C(=Z^1)-R^{40a}$; trong đó R^{40a} là $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; hoặc $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia hoặc Ic, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai hoặc ba trong số các đặc điểm sau:

a) R^{40} là $-C(=Z^1)-R^{40a}$;

b) R^{40a} là $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$;

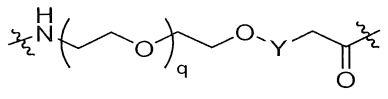
c) R^{32} là $-OR^3$, như –OH.

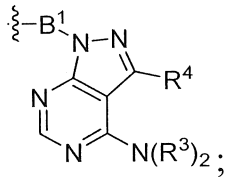
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia hoặc Ic, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai, ba hoặc bốn trong số các đặc điểm sau:

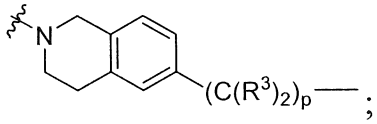
a) một trong số R^{28a}, R^{32a}, và R^{40a} là $-A^1-L^1-A^2-B$;

b) không có A^1;

c) không có A^2;

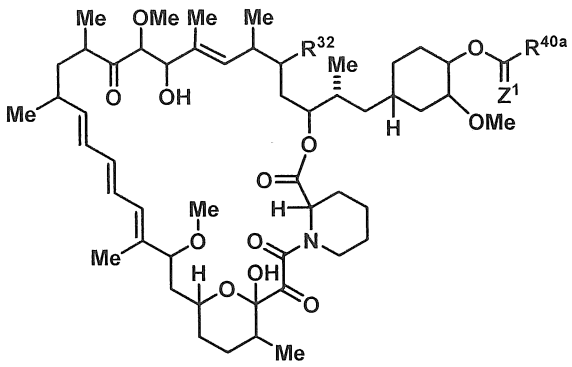
d) L^1 là  ;

e) B là  ;

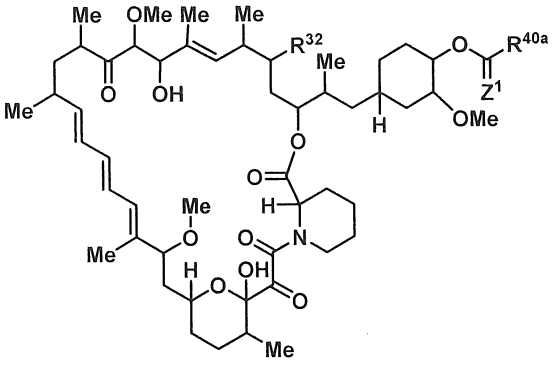
f) B^1 là $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ hoặc  ;

g) R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



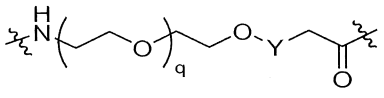
hoặc

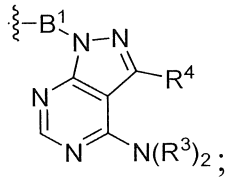


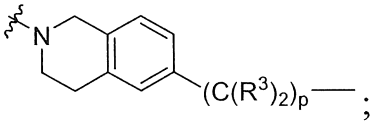
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai, ba hoặc bốn trong số các đặc điểm sau:

a) Z^1 là O;

b) không có A^1;

c) L^1 là  ;

d) B là  ;

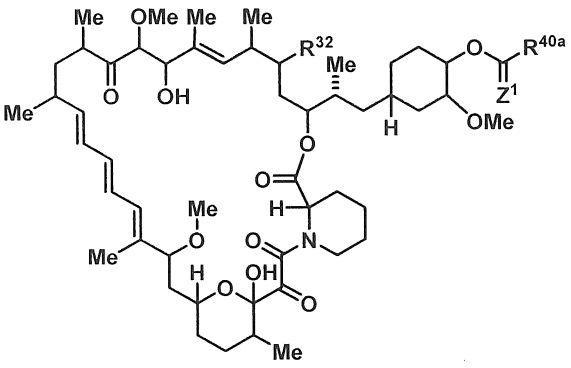
e) B^1 là $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ hoặc  ;

f) R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$; và

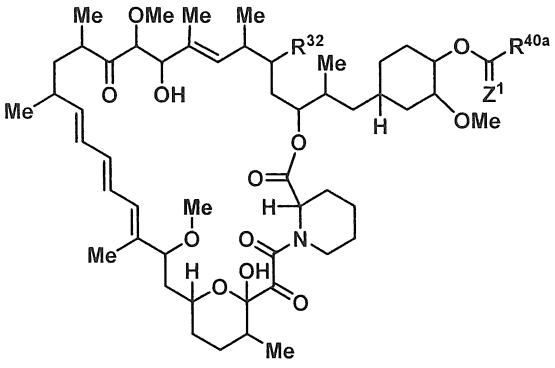
g) R^{32} là =O.

Theo như trên, R^{40a} có thể là $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; hoặc $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



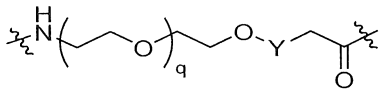
hoặc

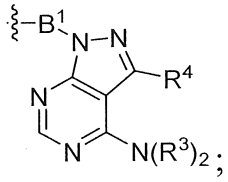


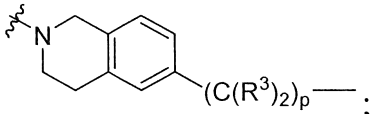
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai, ba hoặc bốn trong số các đặc điểm sau:

a) Z^1 là O;

b) không có A^1;

c) L^1 là  ;

d) B là  ;

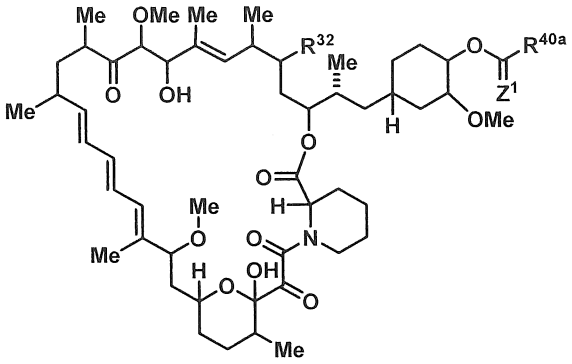
e) B^1 là $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ hoặc  ;

f) R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$; và

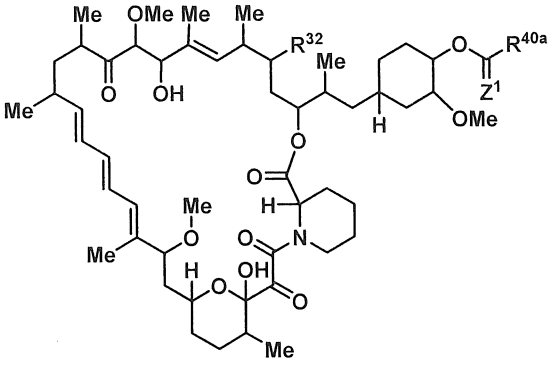
g) R^{32} là -OH.

Theo như trên, R^{40a} có thể là $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; hoặc $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:

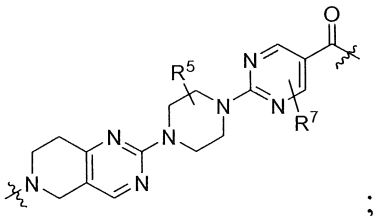


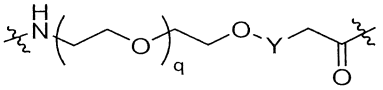
hoặc

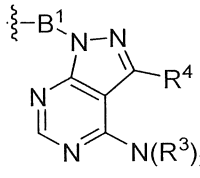


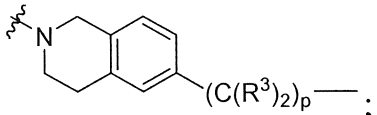
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai, ba hoặc bốn trong số các đặc điểm sau:

a) Z^1 là O;

b) A^1 là  ;

c) L^1 là  ;

d) B là  ;

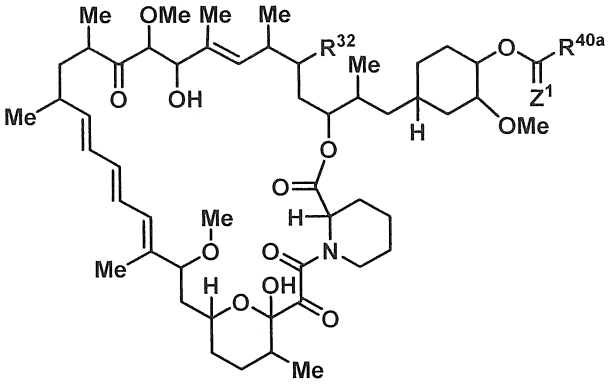
e) B^1 là $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$ hoặc  ;

f) R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$; và

g) R^{32} là =O.

Theo như trên, R^{40a} có thể là $–A^1-L^1-A^2-B$; $–A^1-A^2-B$; hoặc $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

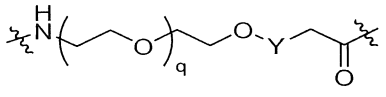
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:

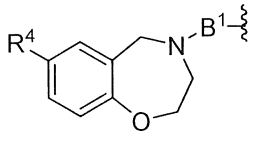


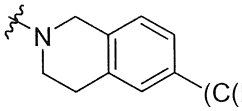
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai, ba hoặc bốn trong số các đặc điểm sau:

a) Z^1 là O;

b) không có A^1;

c) L^1 là  ;

d) B là  ;

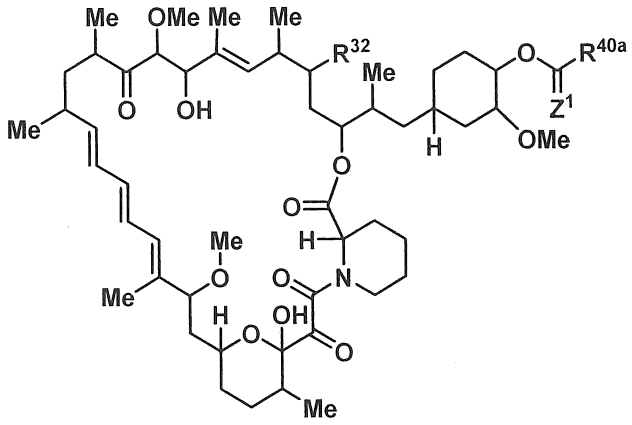
e) B^1 là $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$,  , hoặc $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2–$arylen-$C(O)–$, trong đó arylen được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl;

f) R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$; và

g) R^{32} là -OH.

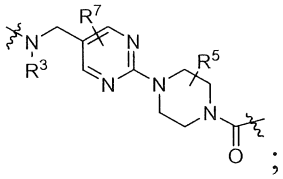
Theo như trên, R^{40a} có thể là $–A^1-L^1-A^2-B$; $–A^1-A^2-B$; hoặc $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

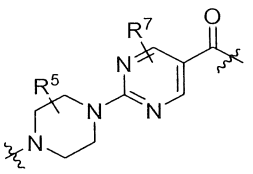
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:

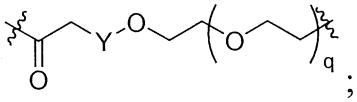


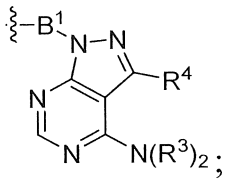
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có một, hai, ba hoặc bốn trong số các đặc điểm sau:

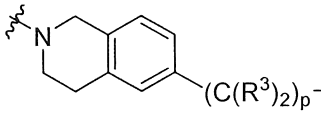
a) Z^1 là O;

b) A^1 là  ;

c) A^2 là 

d) L^1 là  ;

e) B là  ;

f) B^1 là $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$,  , hoặc $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2$–arylen-C(O)–, trong đó arylen được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl;

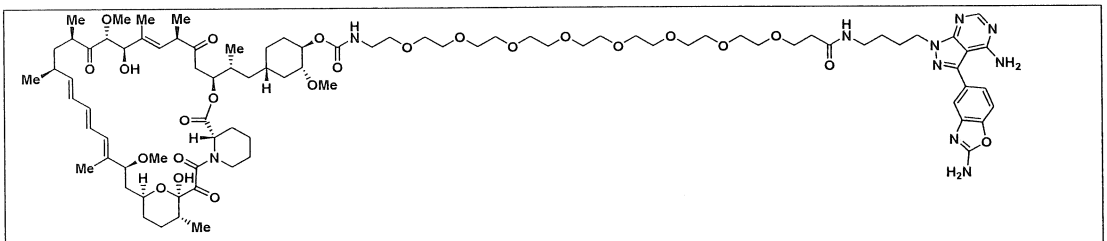
g) R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$; và

h) R^{32} là -OH.

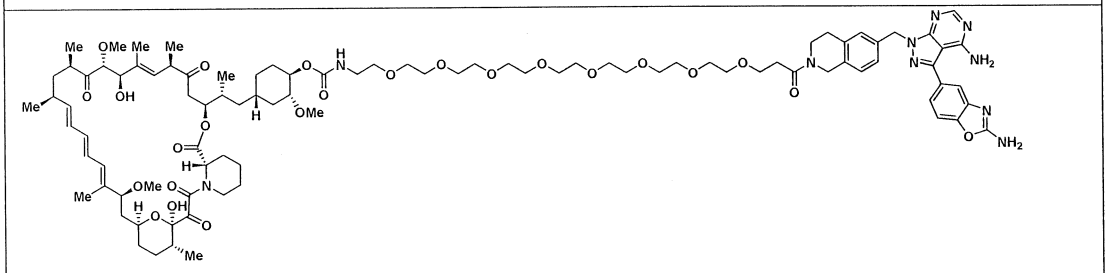
Theo như trên, R^{40a} có thể là $-A^1-L^1-A^2-B$; $-A^1-A^2-B$; hoặc $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$.

Theo một số phương án nhất định, trong Công thức Ia hoặc Ic, R^{40a} là gốc hữu cơ bất kỳ, có thể có trọng lượng phân tử (ví dụ tổng khối lượng nguyên tử của các nguyên tử của nhóm thế) dưới 15 g/mol, 50 g/mol, 100 g/mol, 150 g/mol, 200 g/mol, 250 g/mol, 300 g/mol, 350 g/mol, 400 g/mol, 450 g/mol hoặc 500 g/mol.

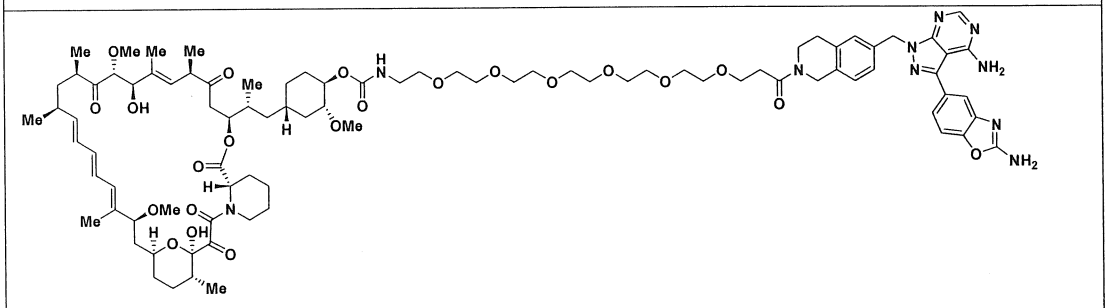
Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ bên dưới hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng,



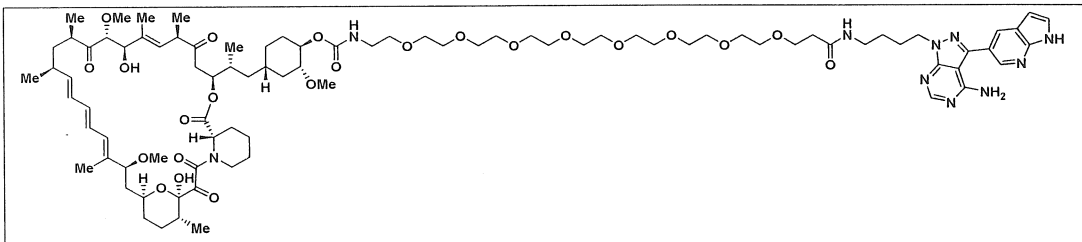
Ví dụ 1



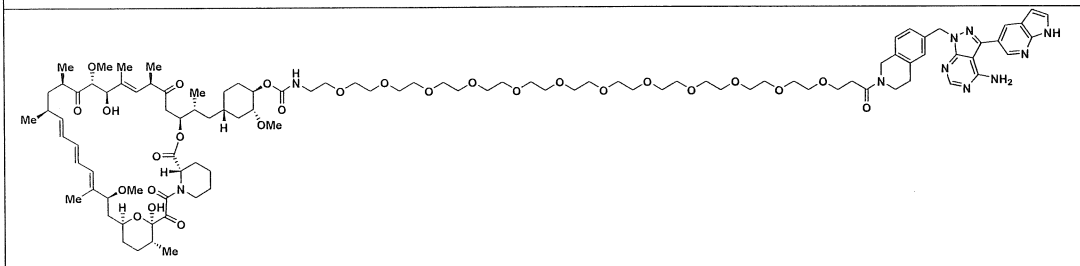
Ví dụ 2



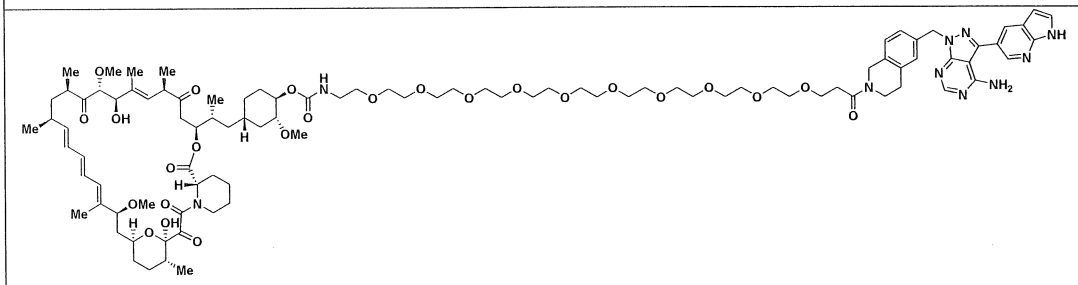
Ví dụ 3



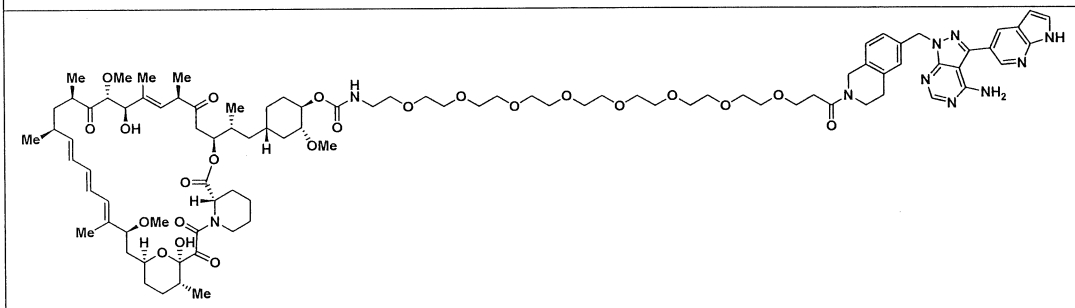
Ví dụ 4



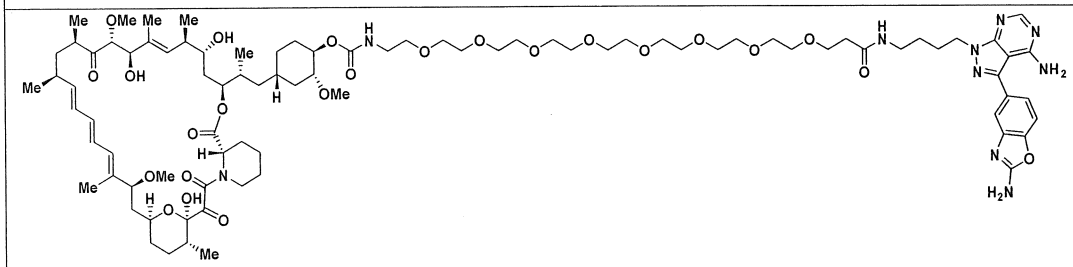
Ví dụ 5



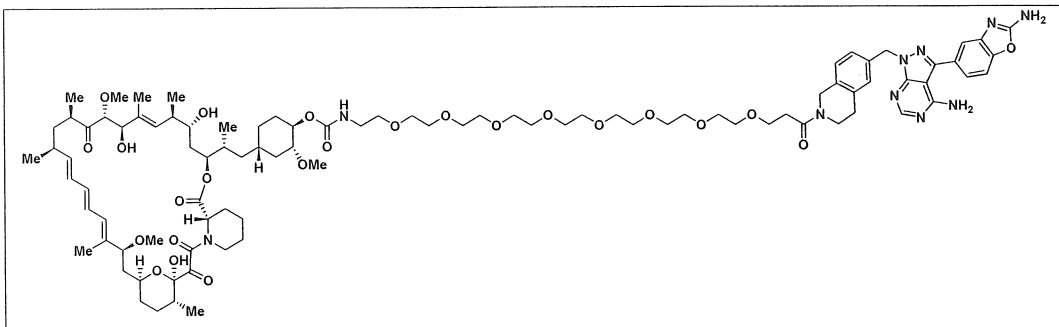
Ví dụ 6



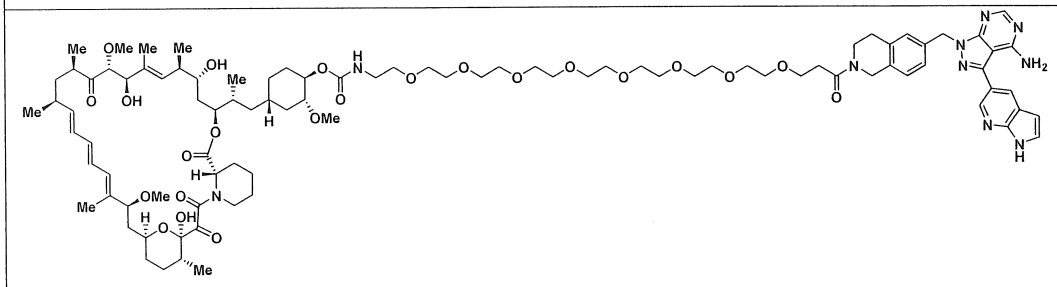
Ví dụ 7



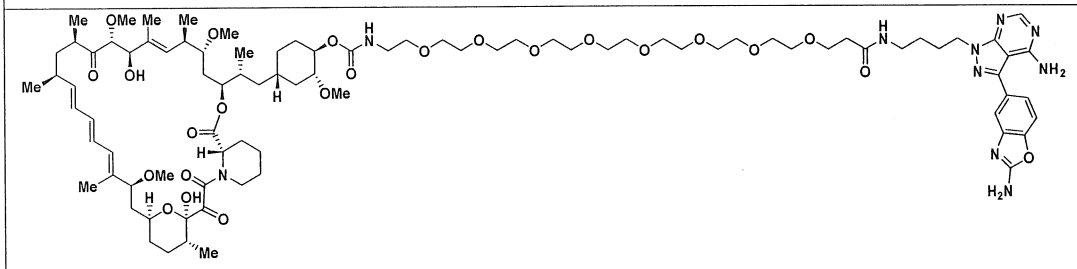
Ví dụ 8



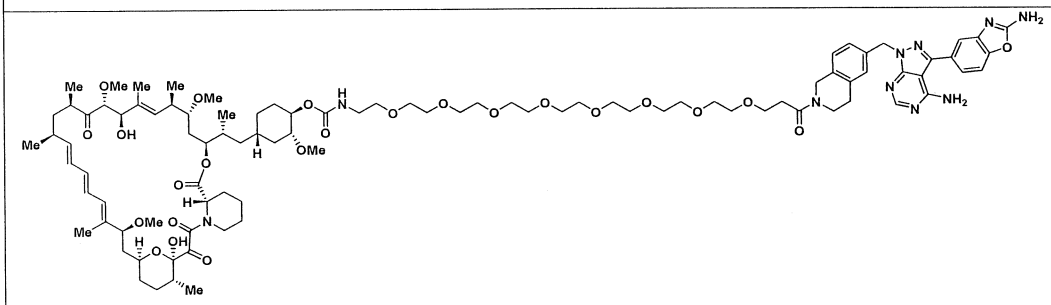
Ví dụ 9



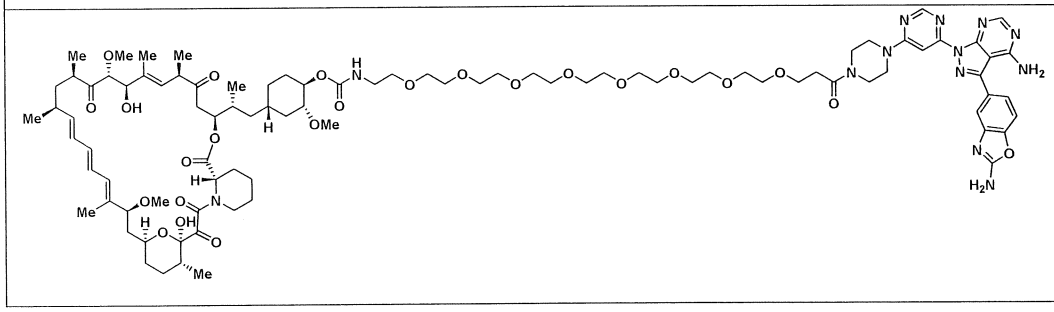
Ví dụ 10



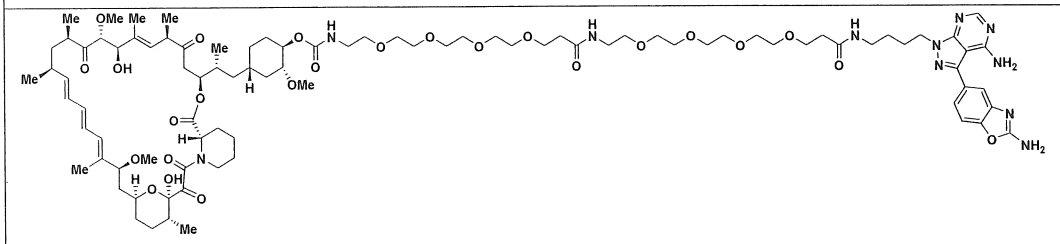
Ví dụ 11



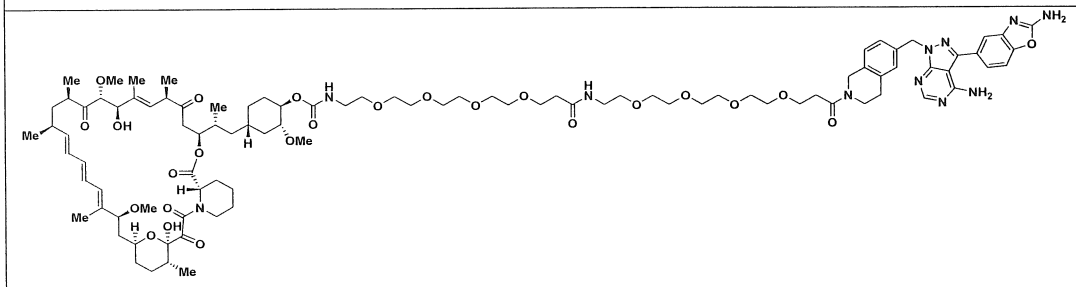
Ví dụ 12



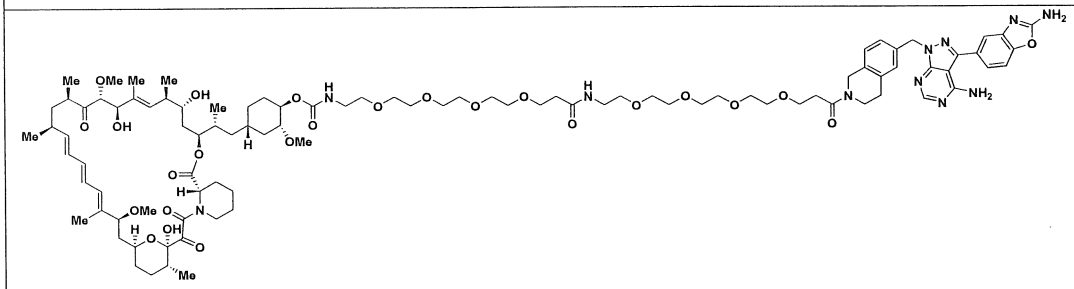
Ví dụ 13



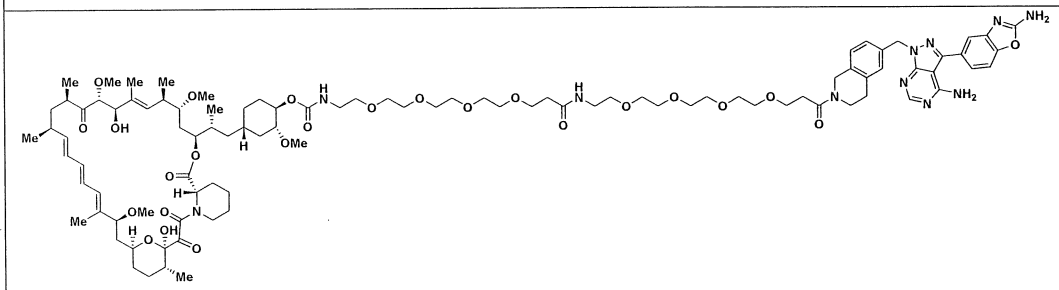
Ví dụ 14



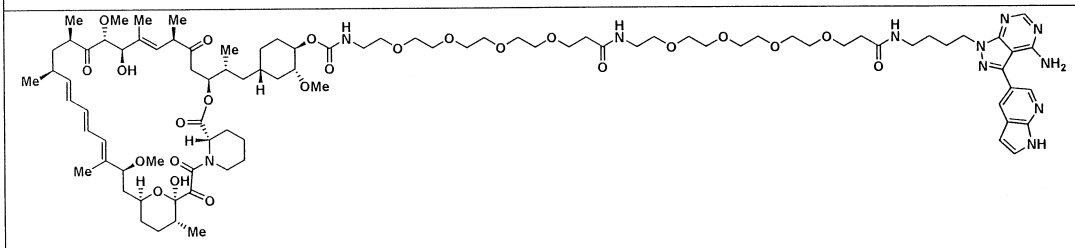
Ví dụ 15



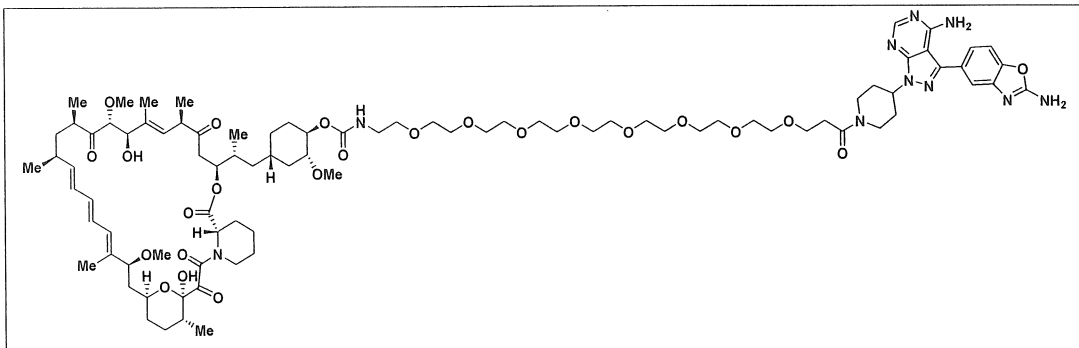
Ví dụ 16



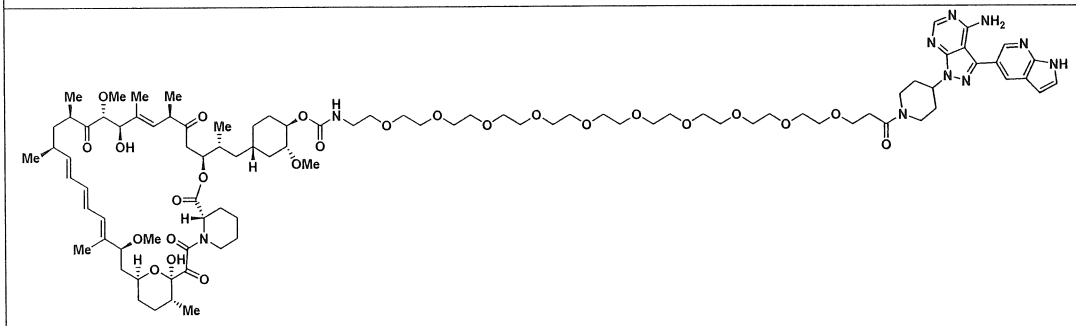
Ví dụ 17



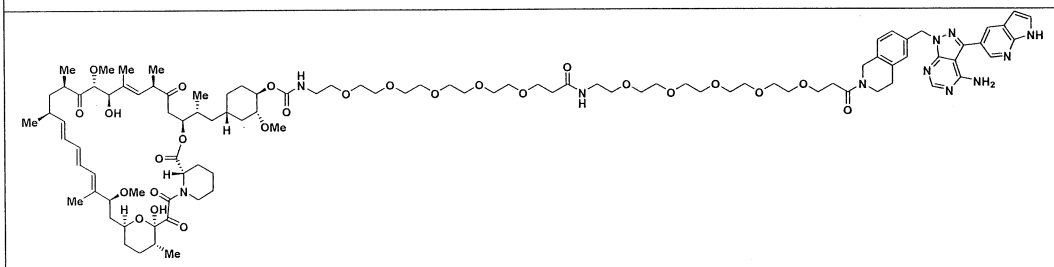
Ví dụ 18



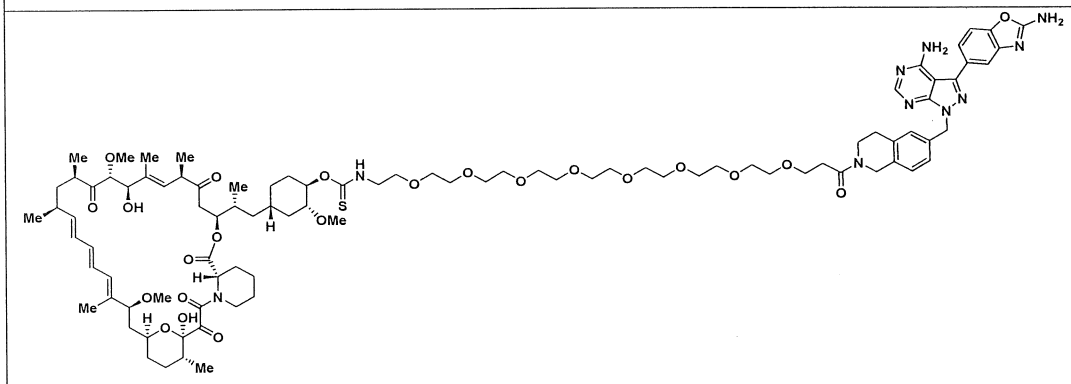
Ví dụ 19



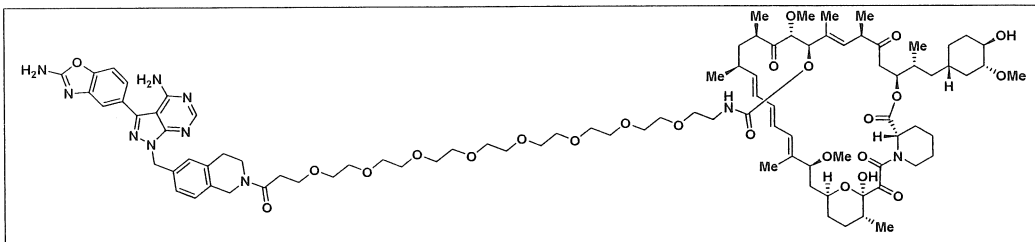
Ví dụ 20



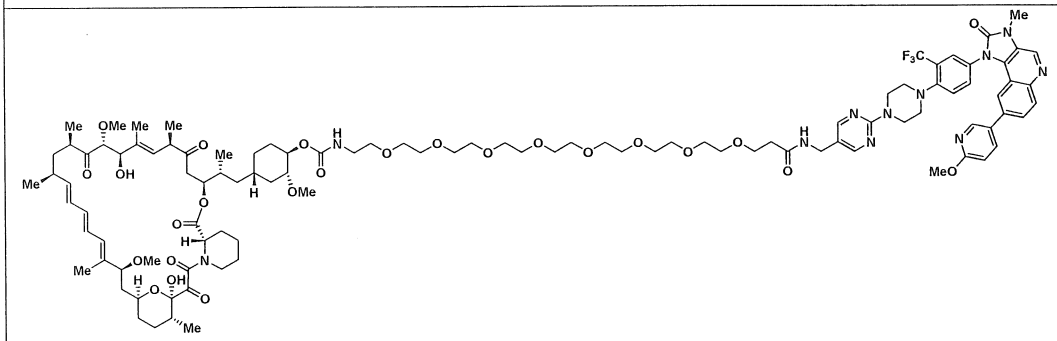
Ví dụ 21



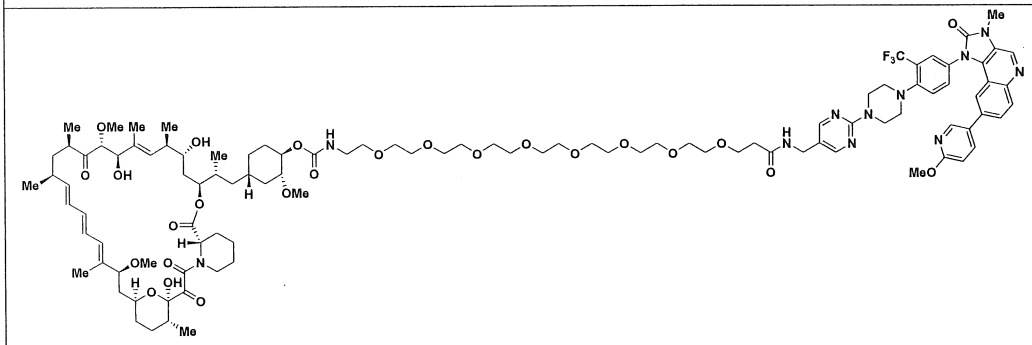
Ví dụ 22



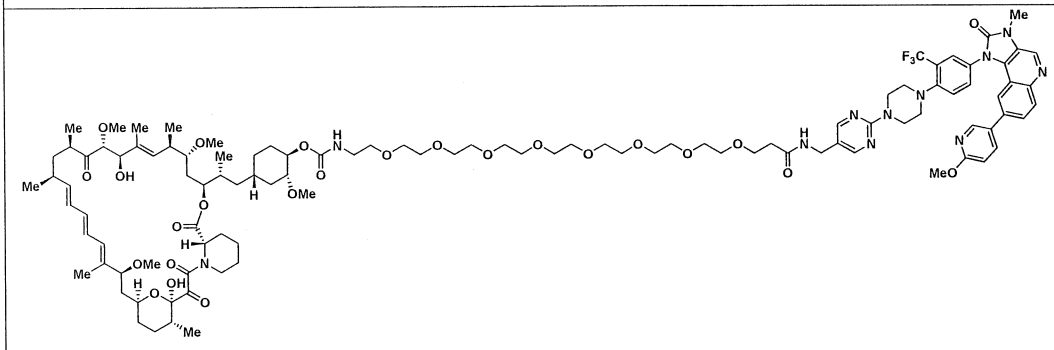
Ví dụ 23



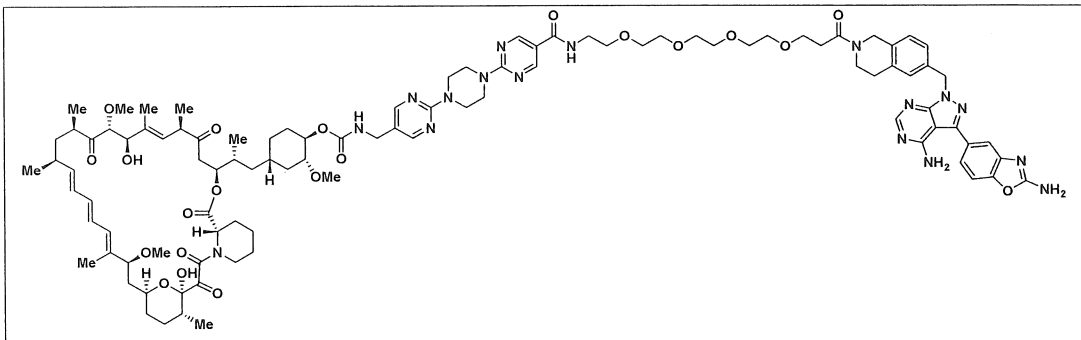
Ví dụ 24



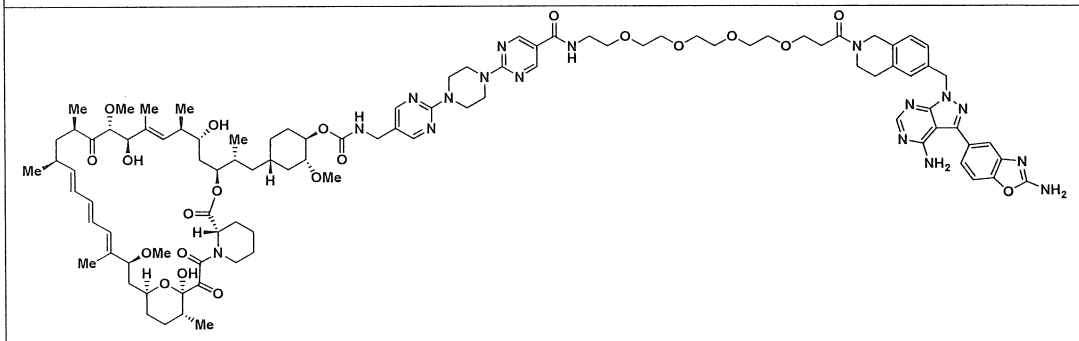
Ví dụ 25



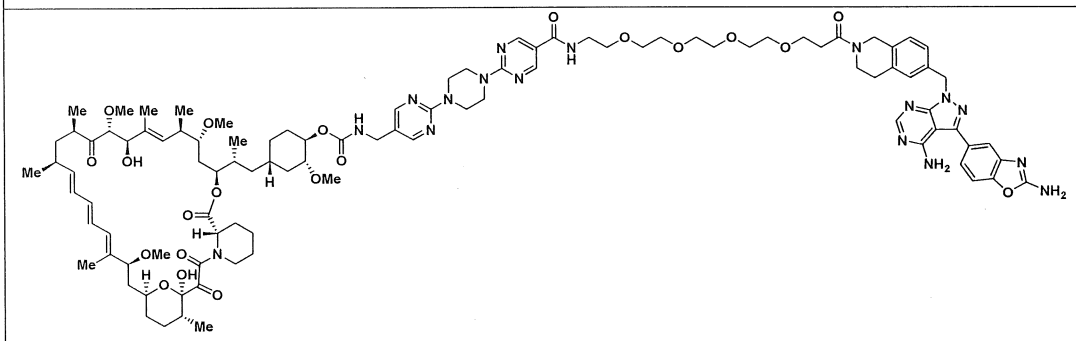
Ví dụ 26



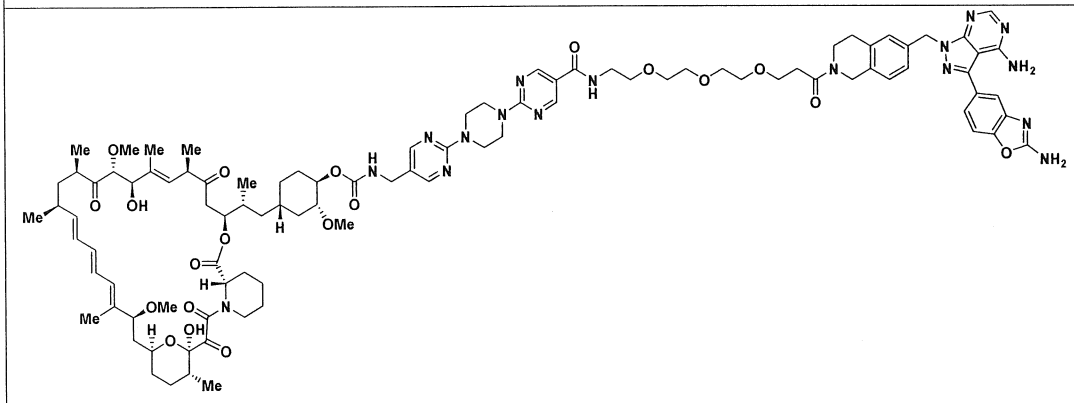
Ví dụ 27



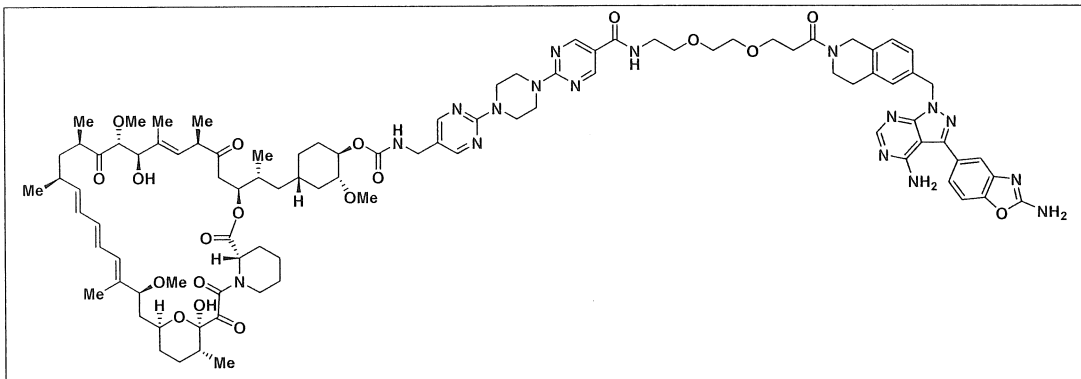
Ví dụ 28



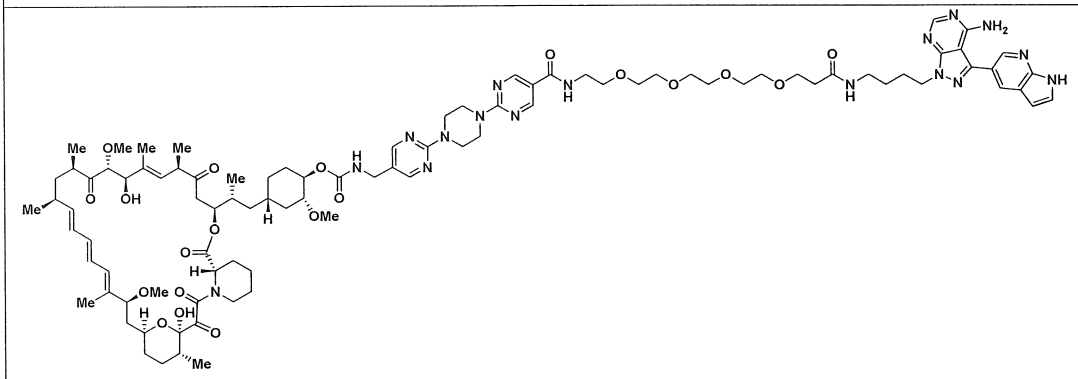
Ví dụ 29



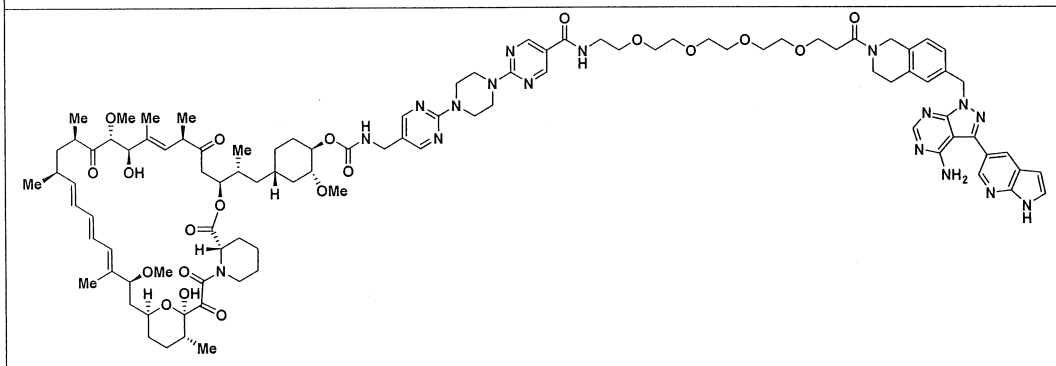
Ví dụ 30



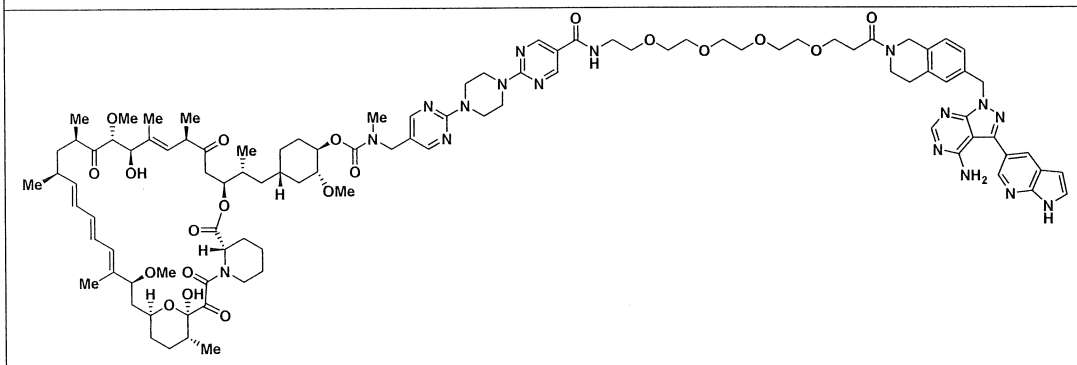
Ví dụ 31



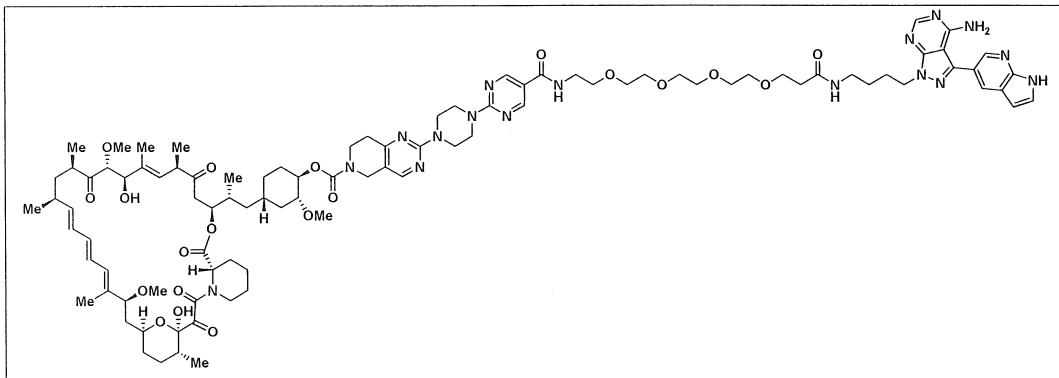
Ví dụ 32



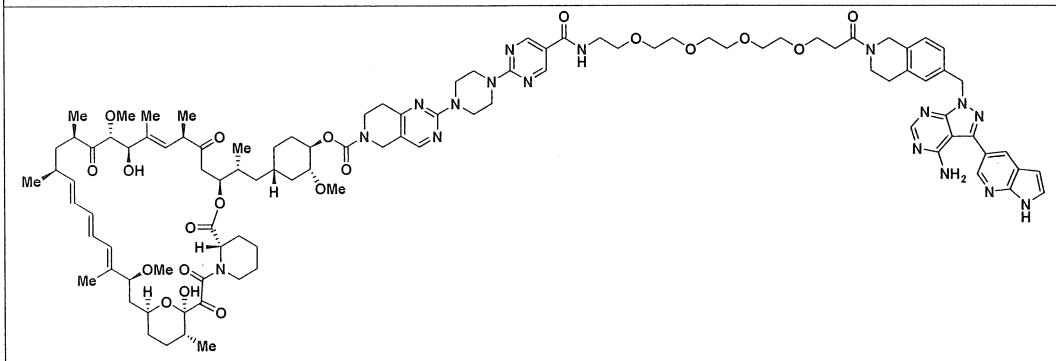
Ví dụ 33



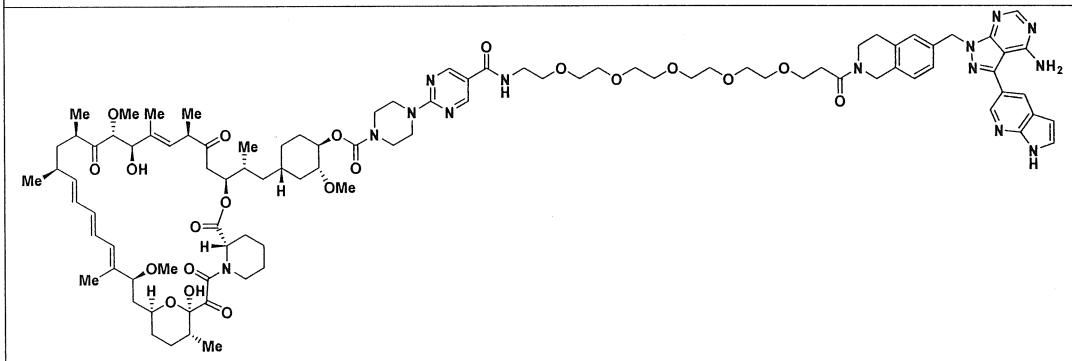
Ví dụ 34



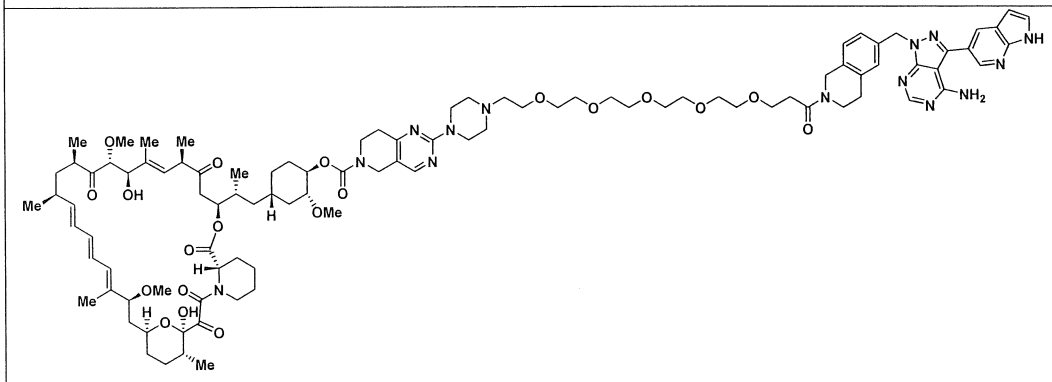
Ví dụ 35



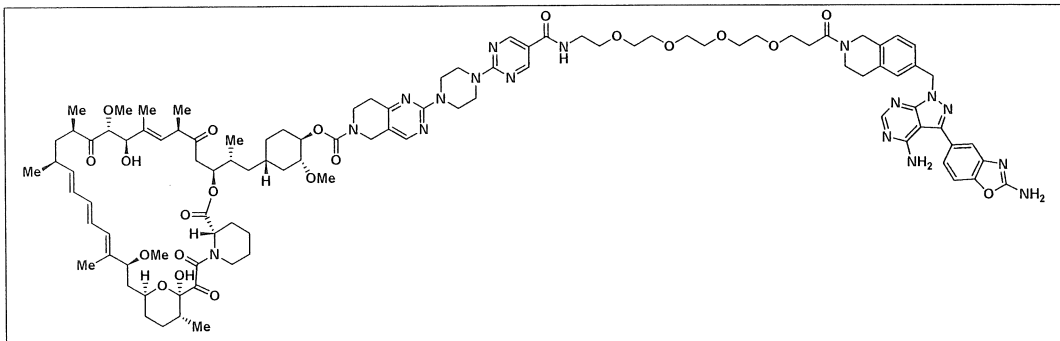
Ví dụ 36



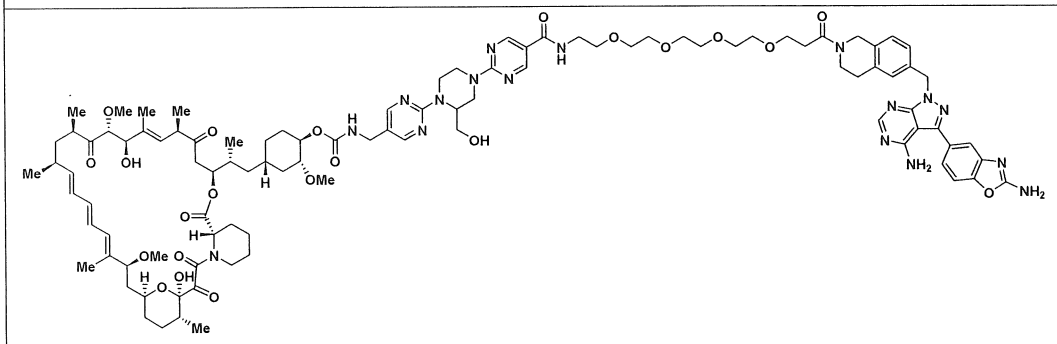
Ví dụ 37



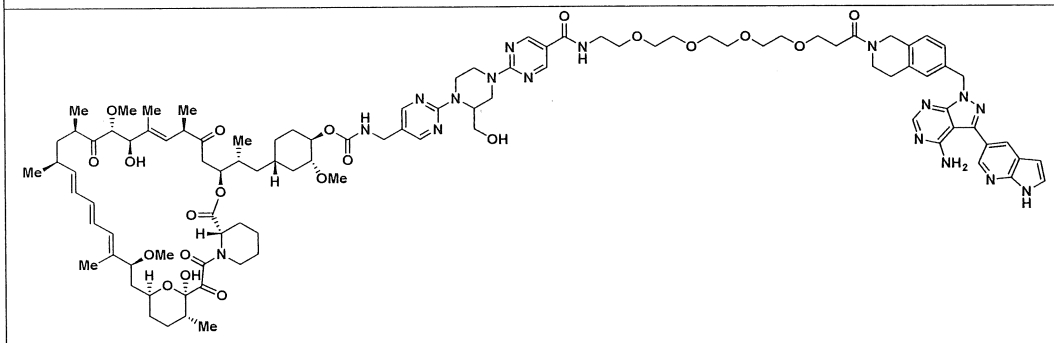
Ví dụ 38



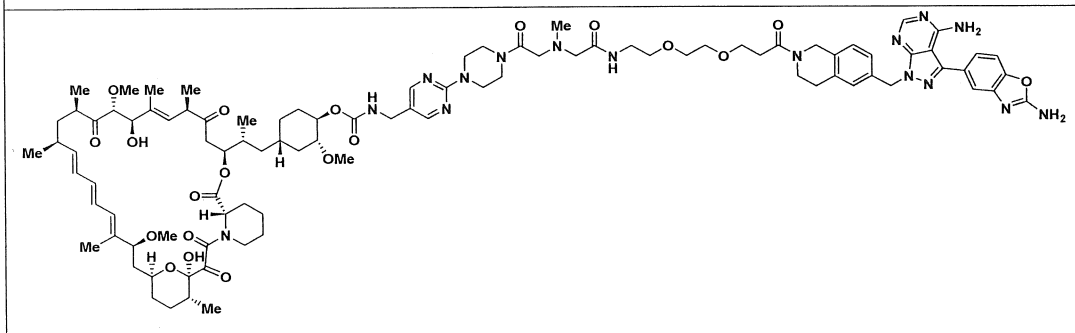
Ví dụ 39



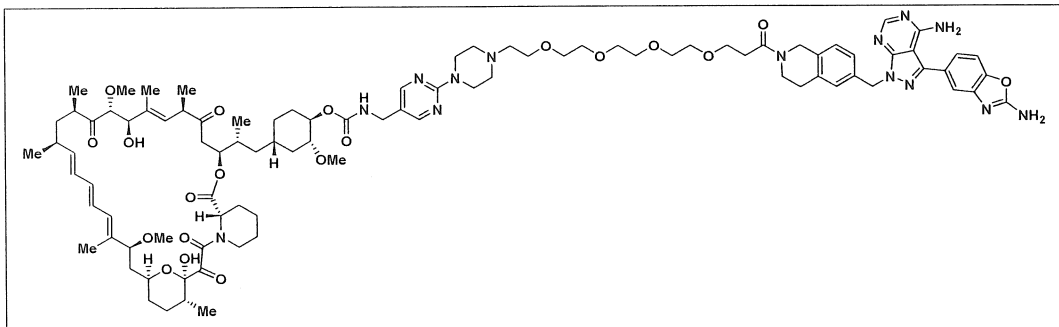
Ví dụ 40



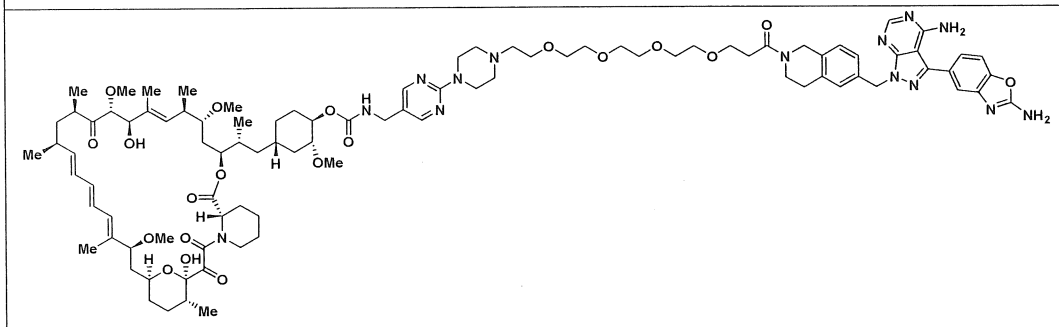
Ví dụ 41



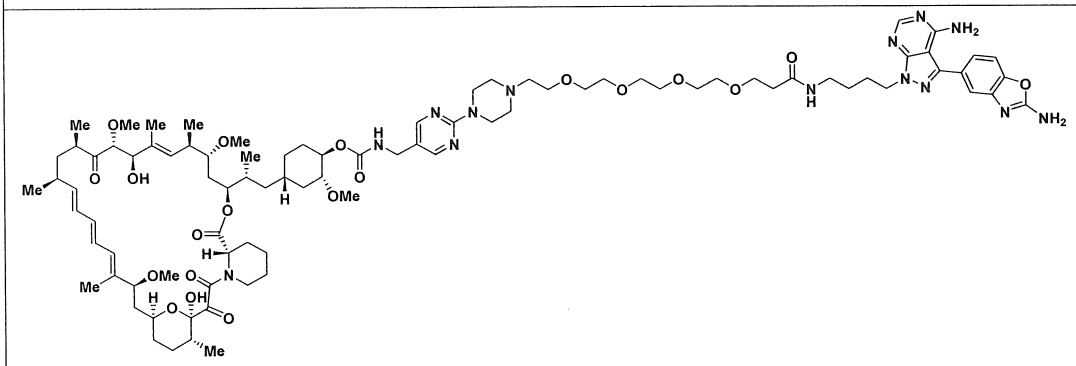
Ví dụ 42



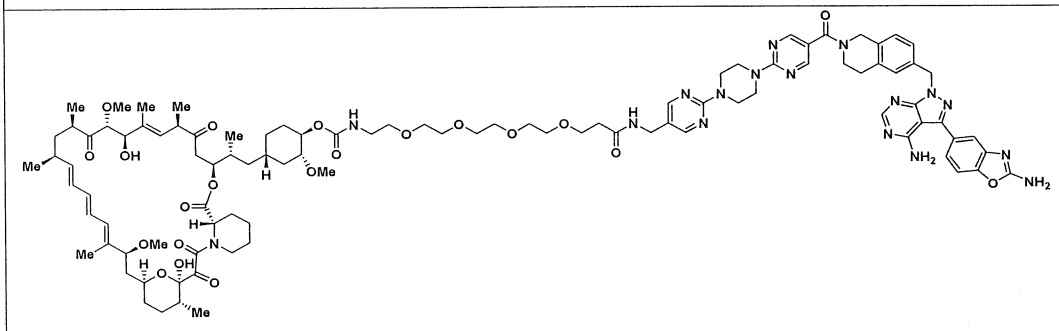
Ví dụ 43



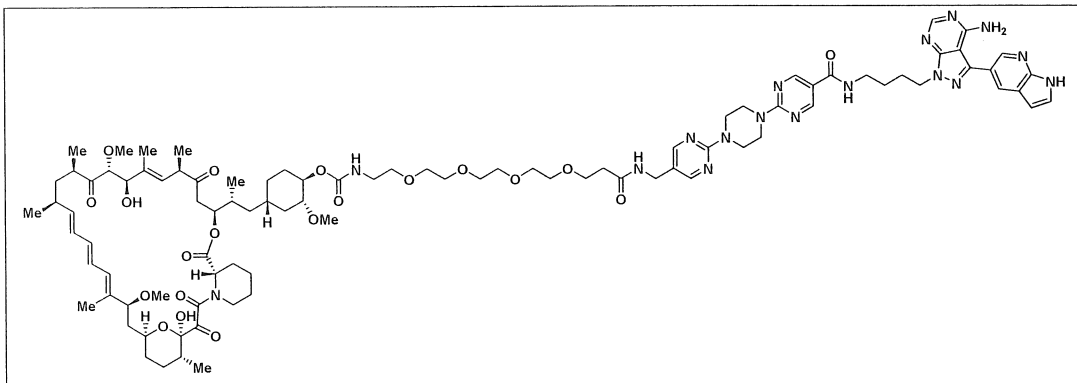
Ví dụ 44



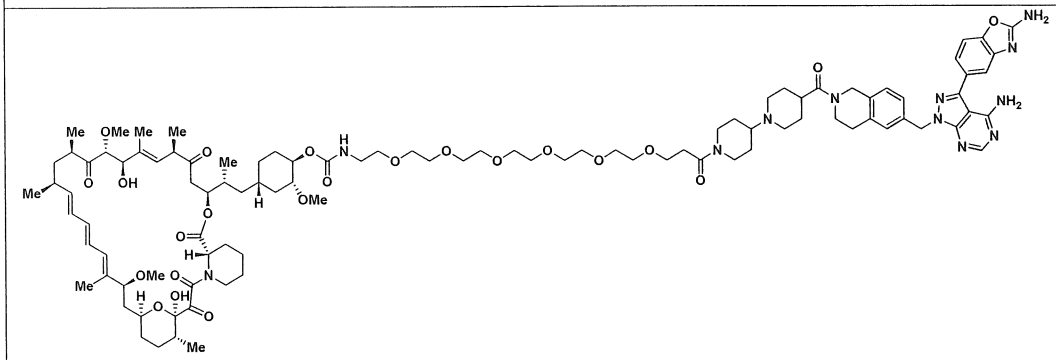
Ví dụ 45



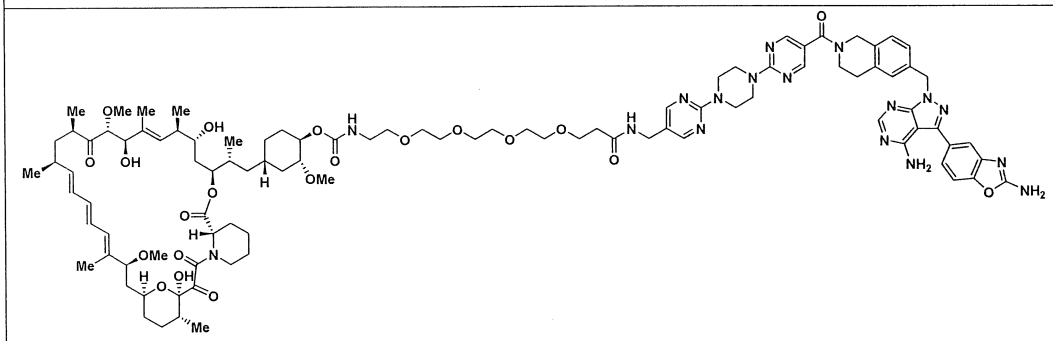
Ví dụ 46



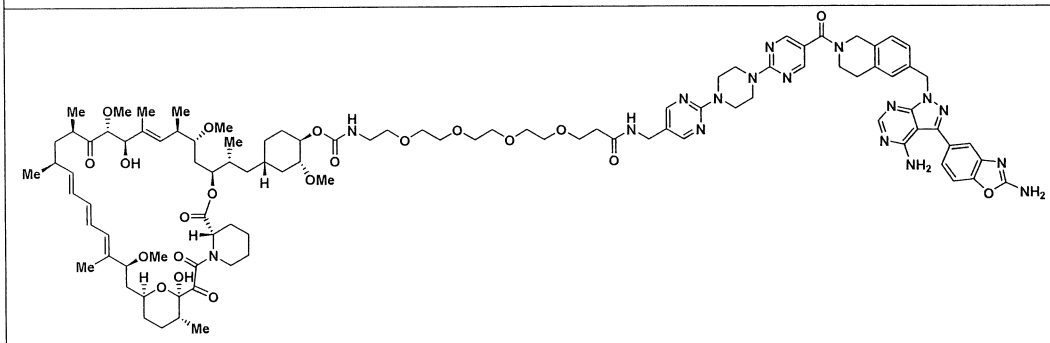
Ví dụ 47



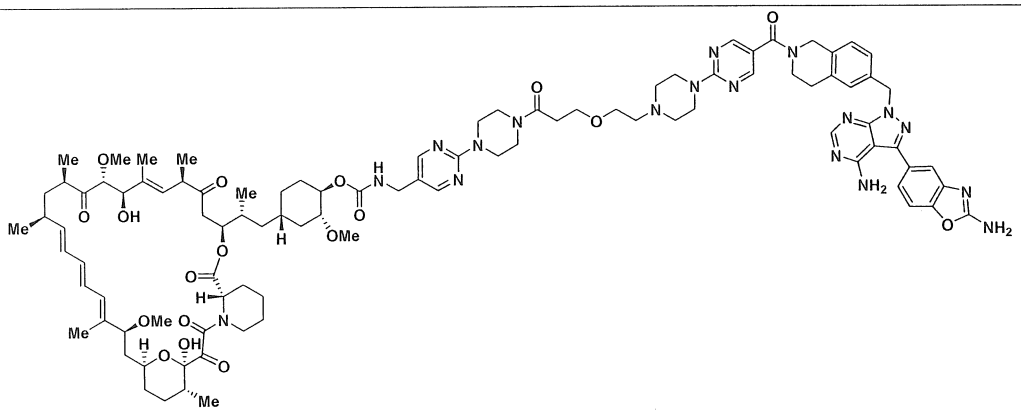
Ví dụ 48



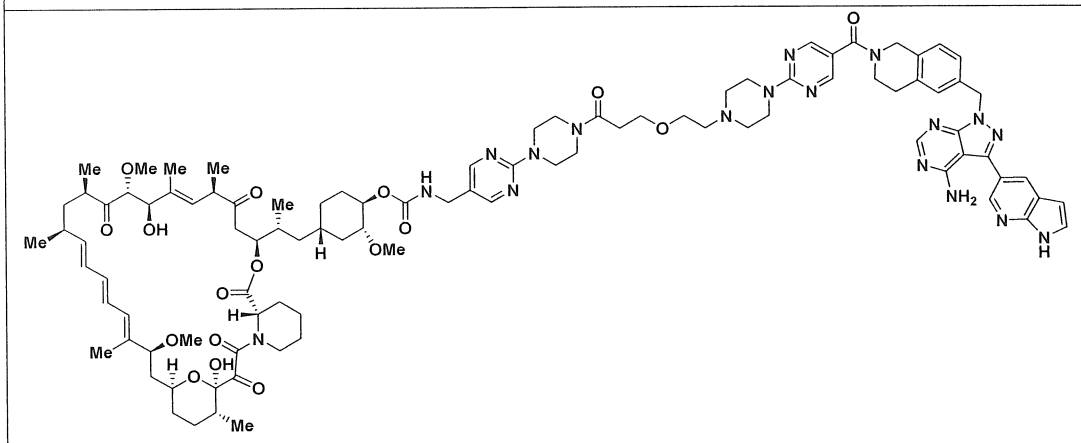
Ví dụ 49



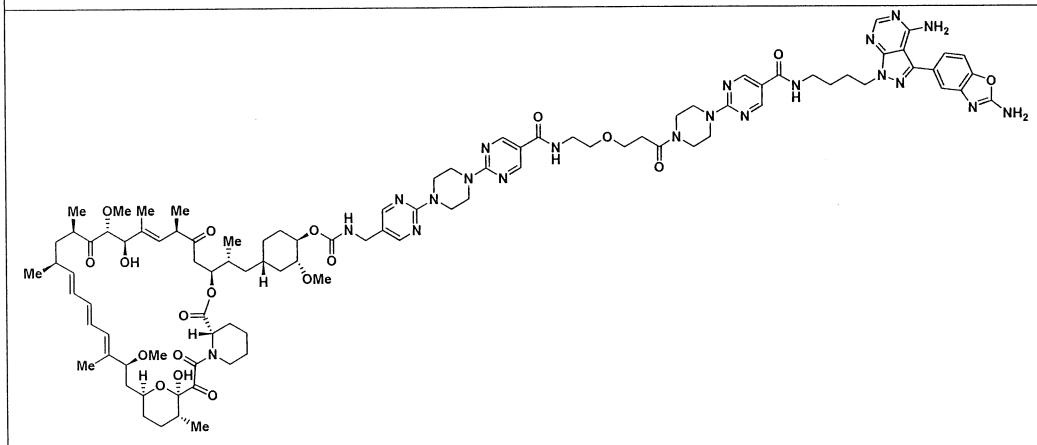
Ví dụ 50



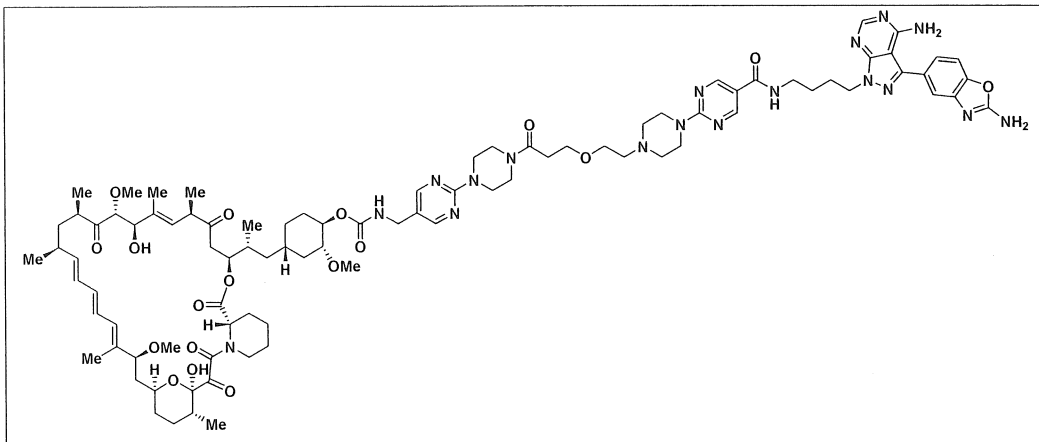
Ví dụ 51



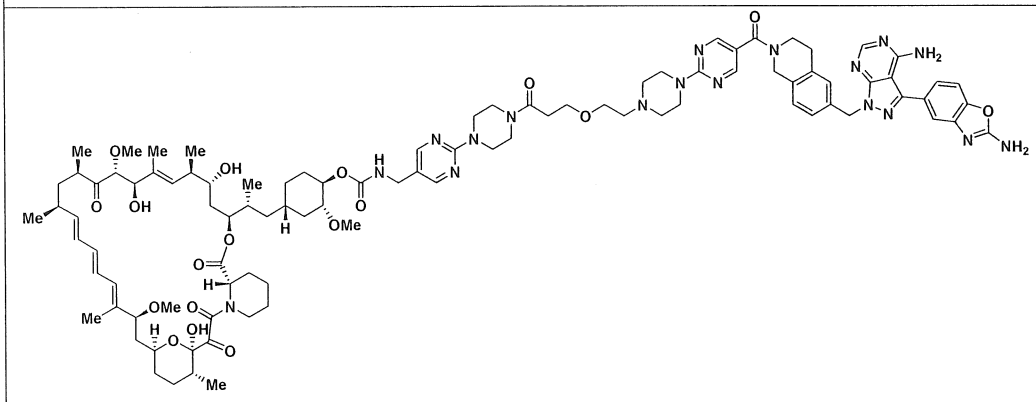
Ví dụ 52



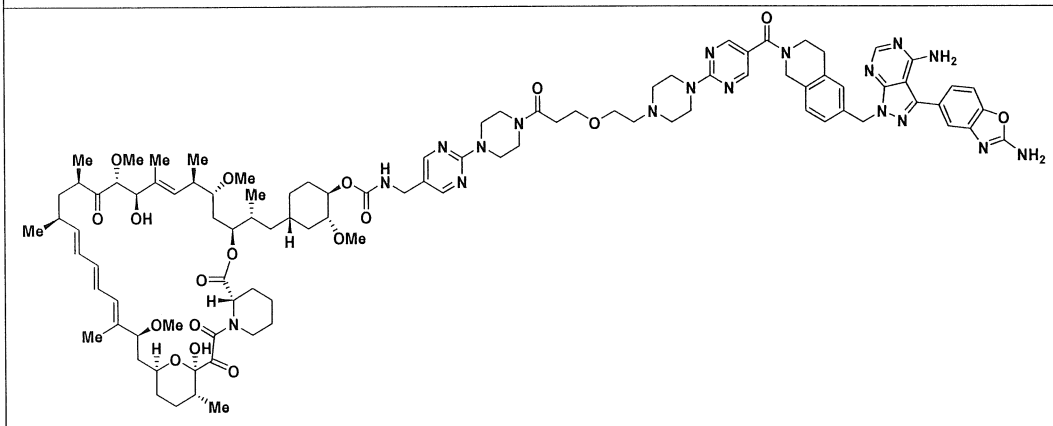
Ví dụ 53



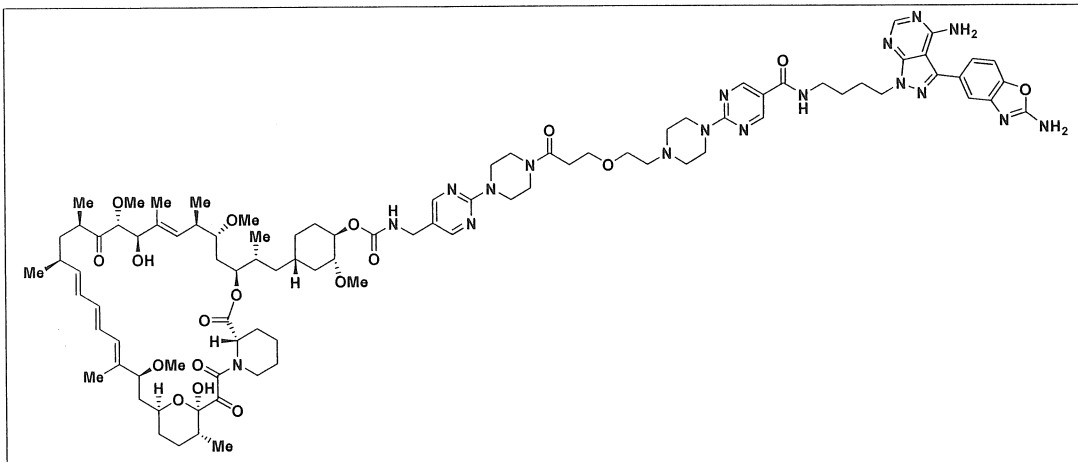
Ví dụ 54



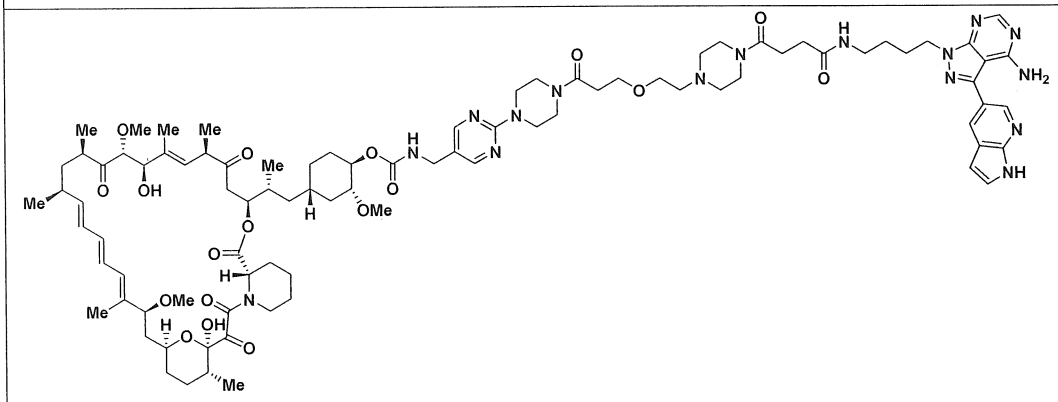
Ví dụ 55



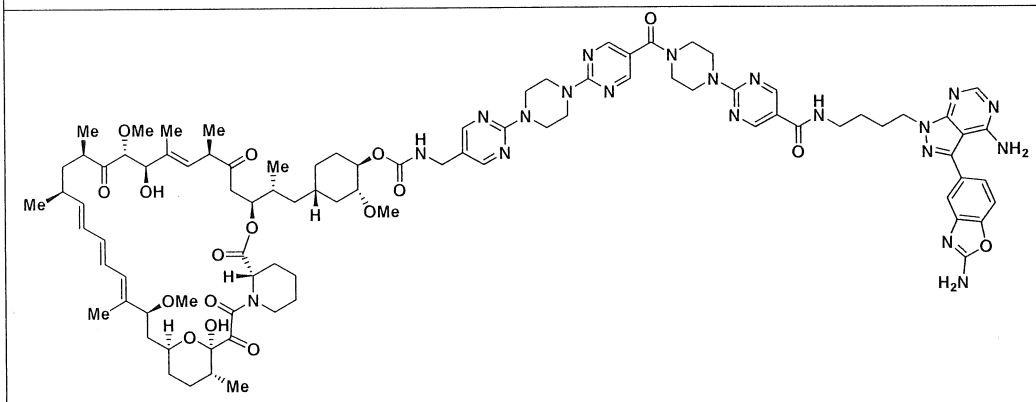
Ví dụ 56



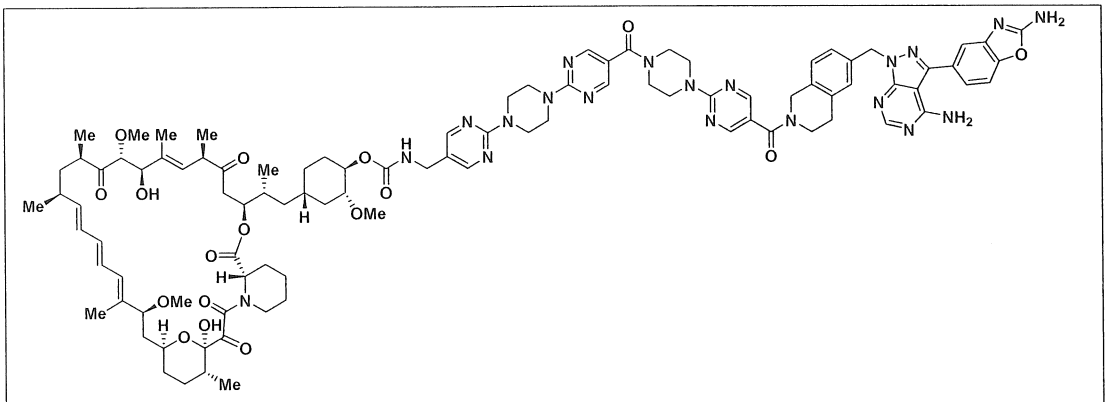
Ví dụ 57



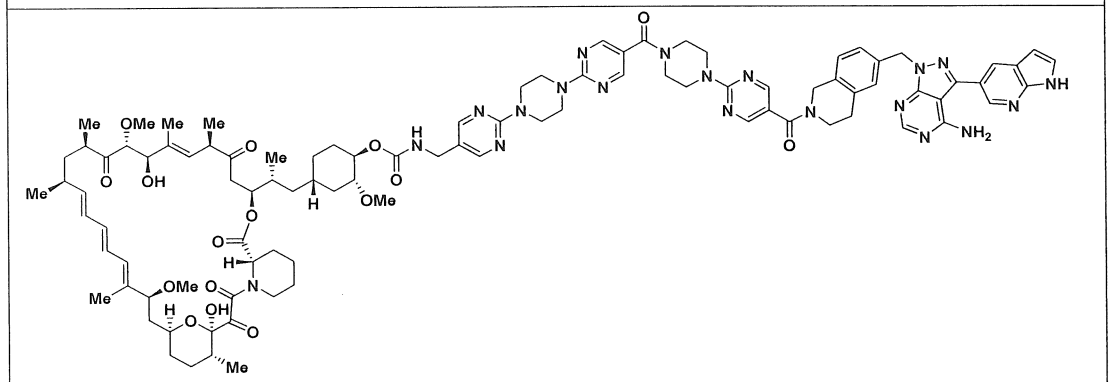
Ví dụ 58



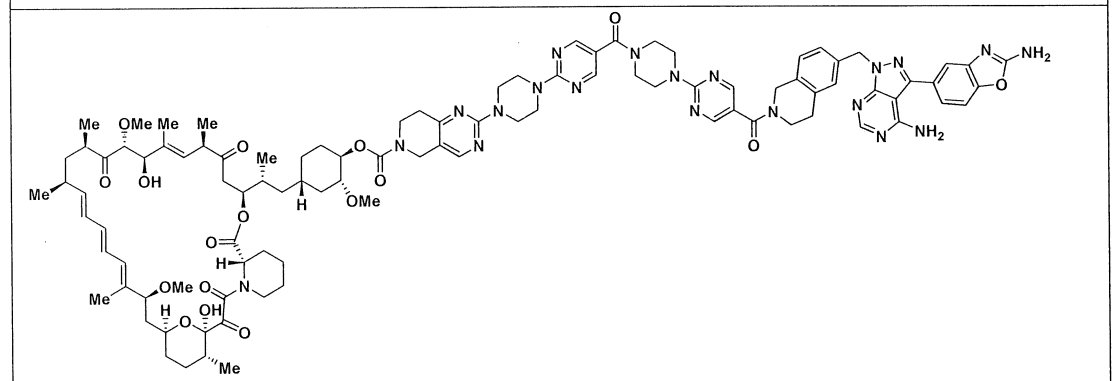
Ví dụ 59



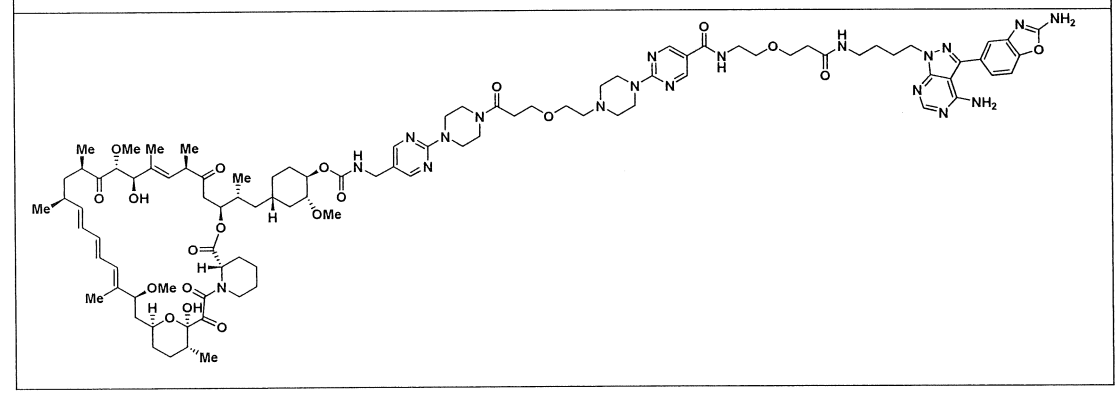
Ví dụ 60



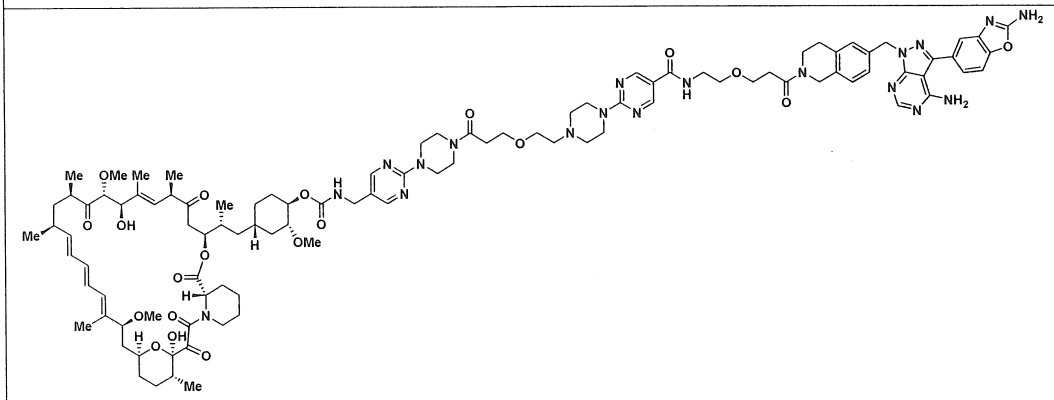
Ví dụ 61



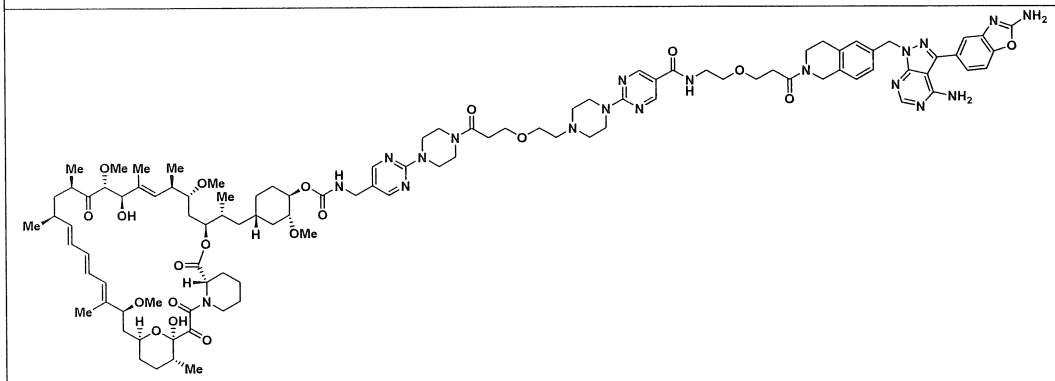
Ví dụ 62



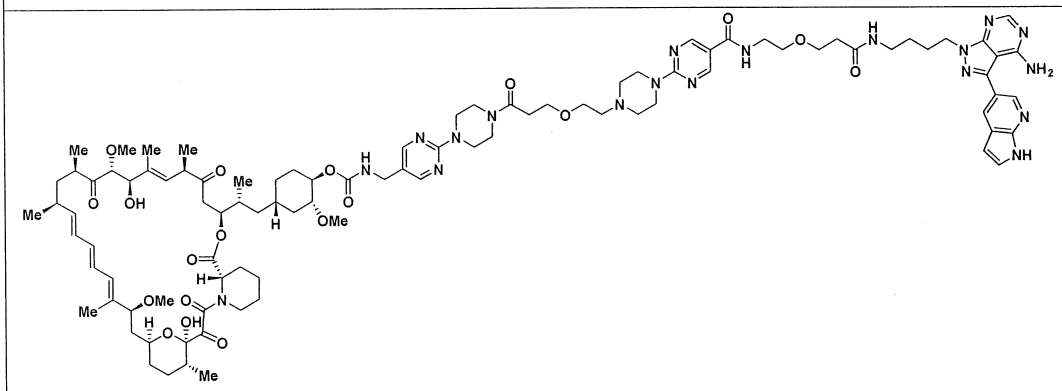
Ví dụ 63



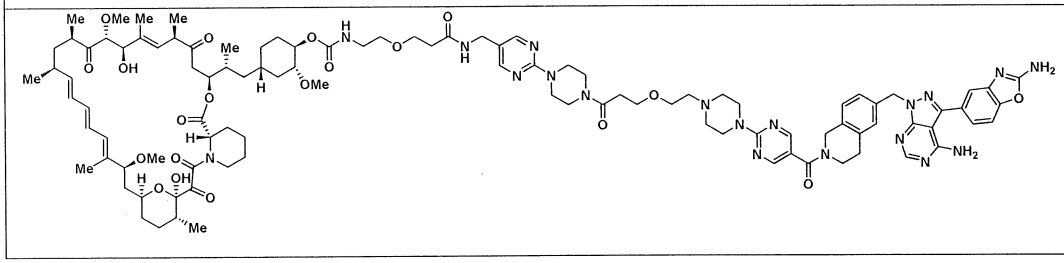
Ví dụ 64



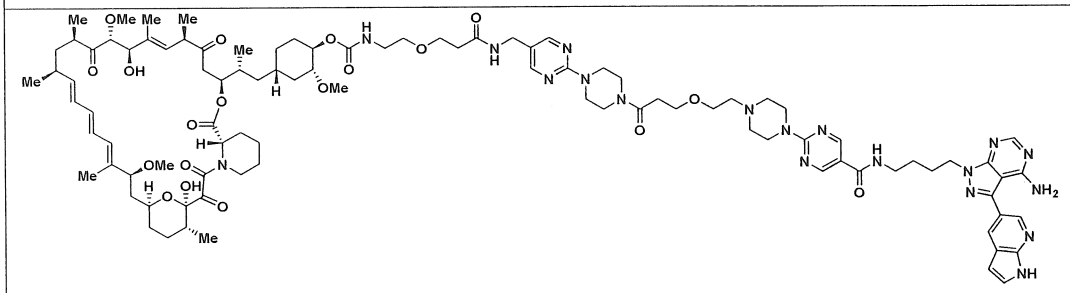
Ví dụ 65



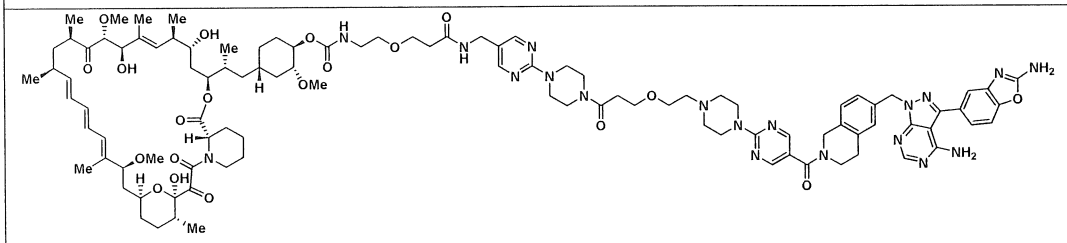
Ví dụ 66



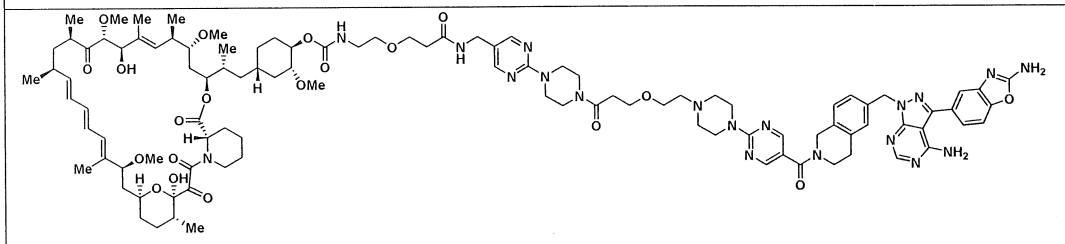
Ví dụ 67



Ví dụ 68

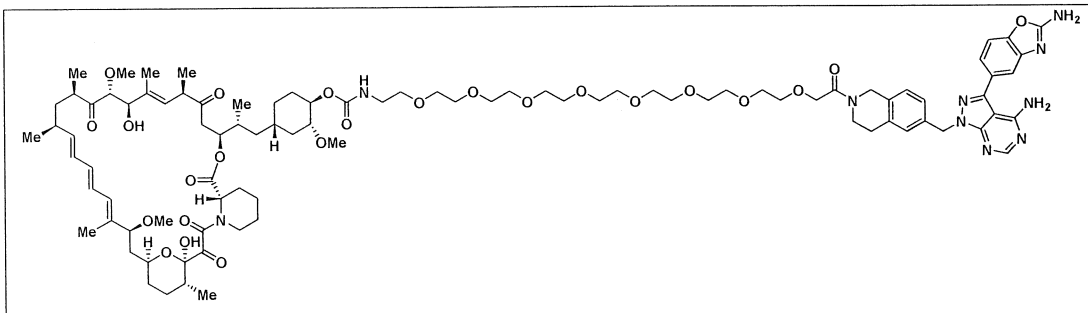


Ví dụ 69

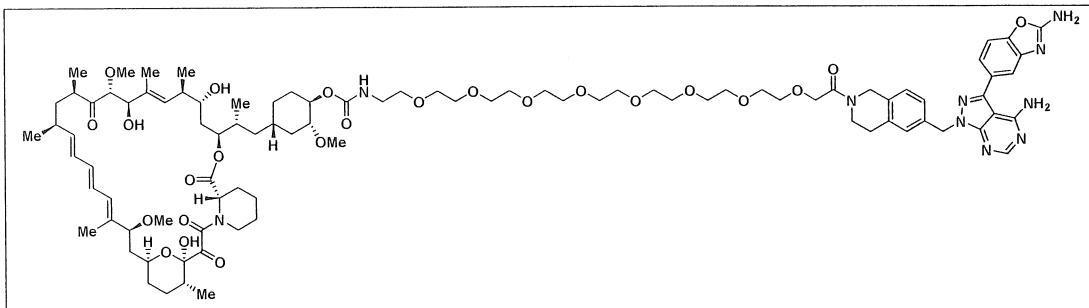


Ví dụ 70

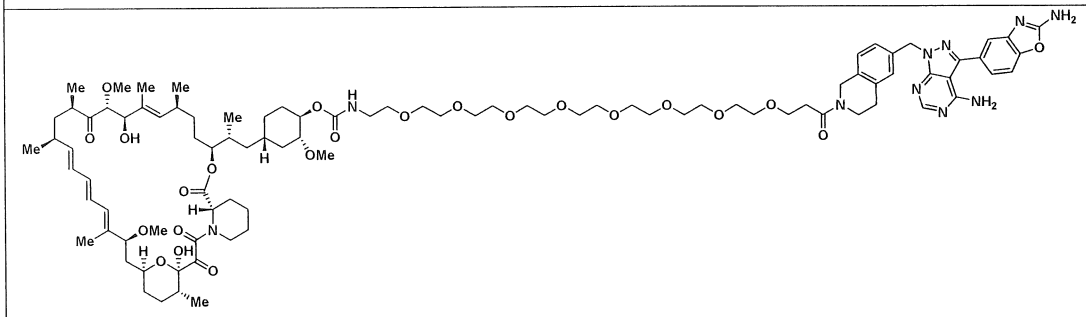
Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ bên dưới hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng,



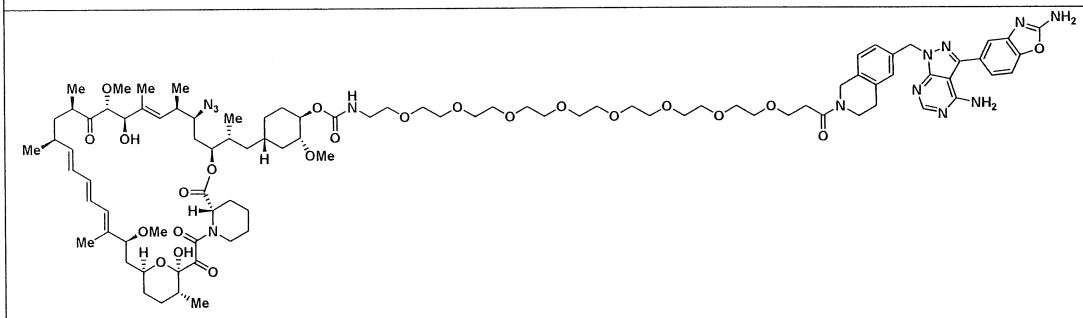
Ví dụ 71



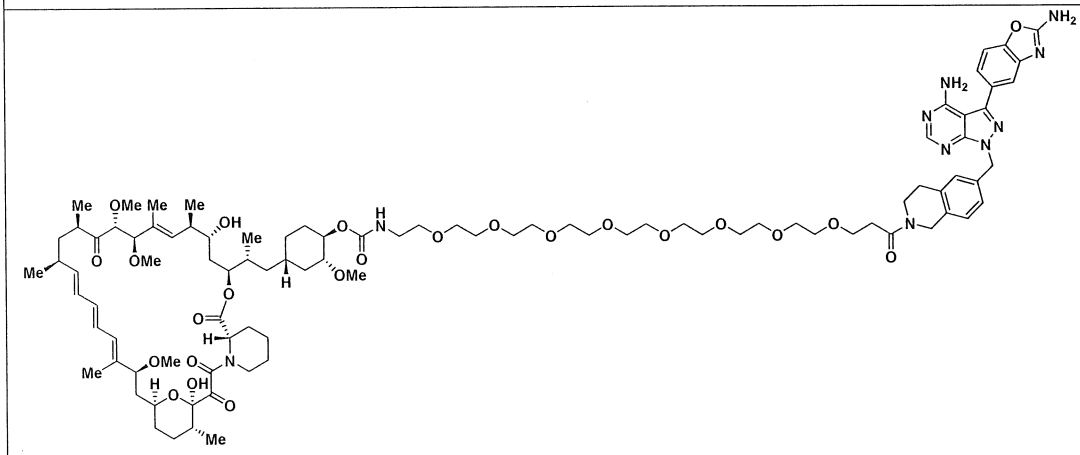
Ví dụ 72



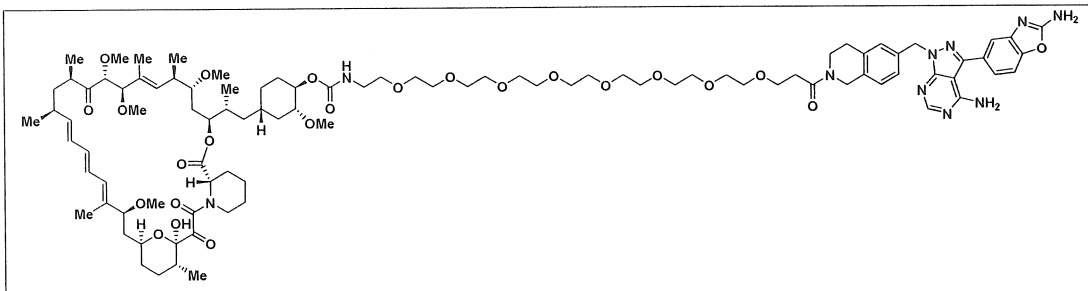
Ví dụ 73



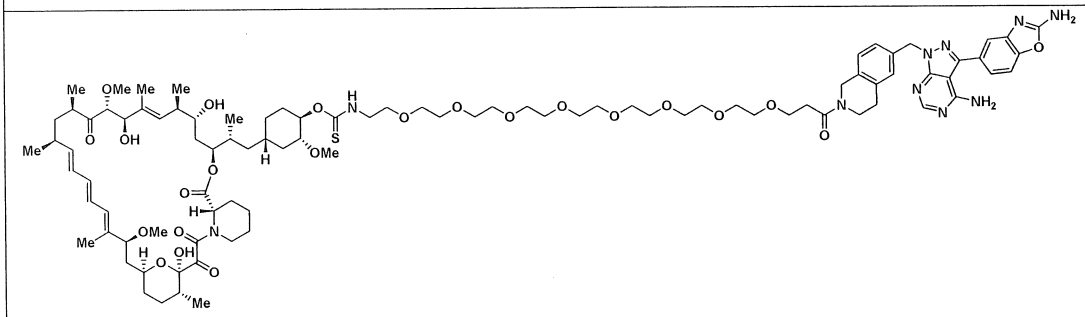
Ví dụ 74



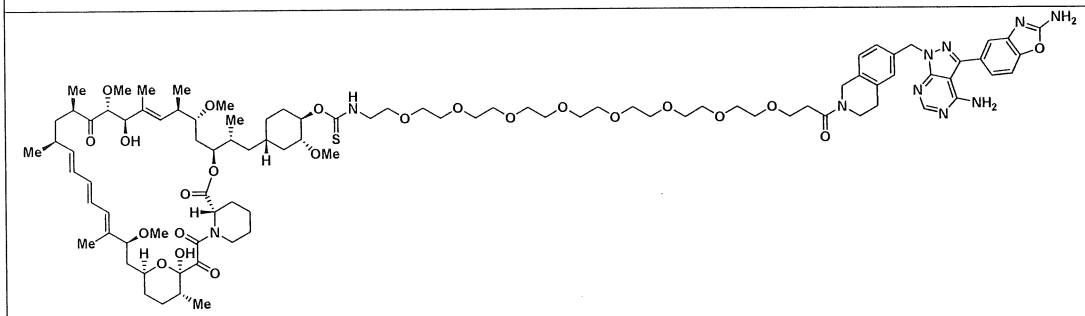
Ví dụ 75



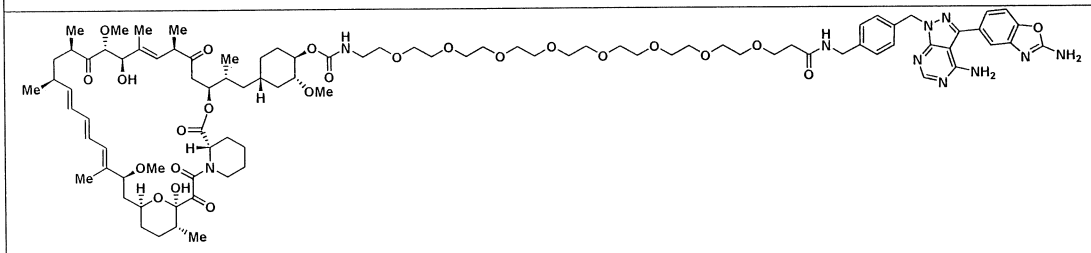
Ví dụ 76



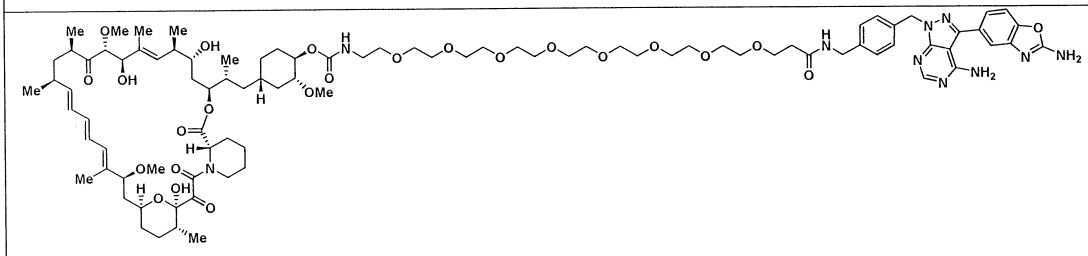
Ví dụ 77



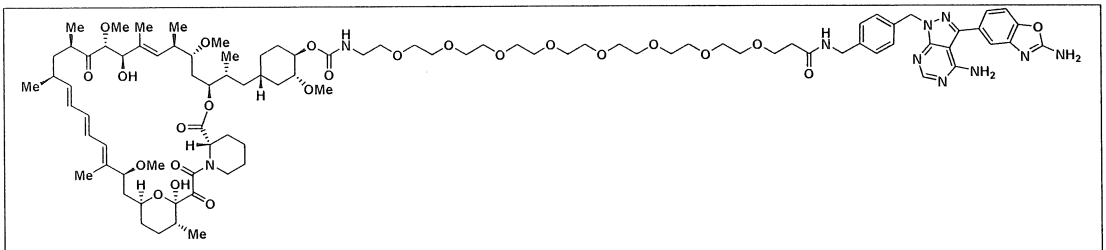
Ví dụ 78



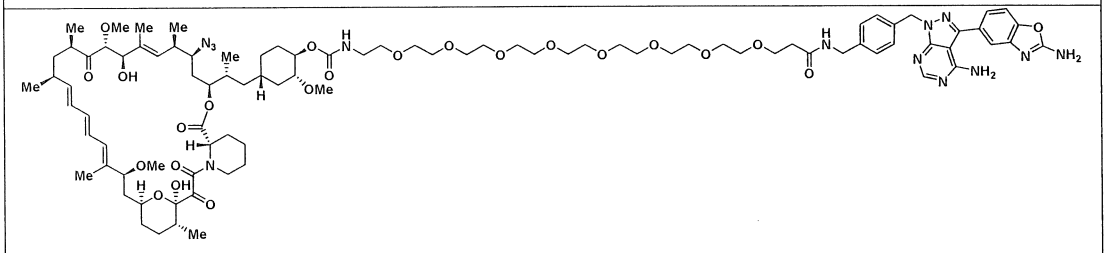
Ví dụ 79



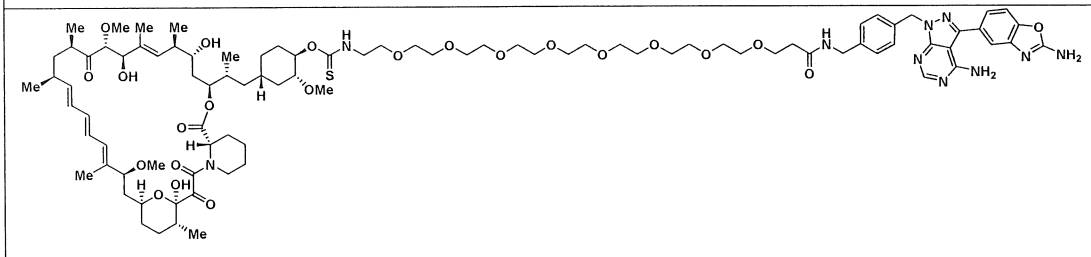
Ví dụ 80



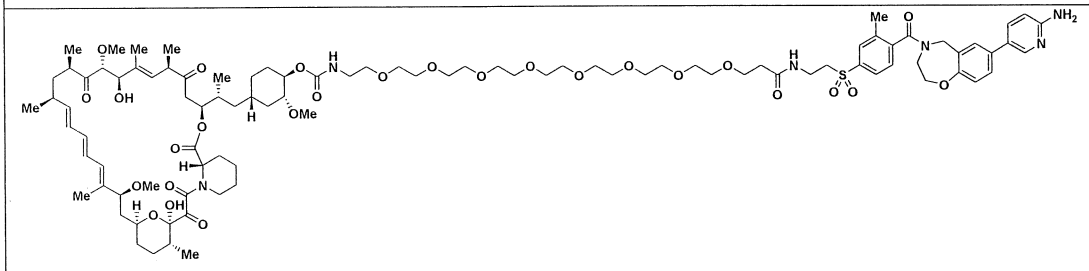
Ví dụ 81



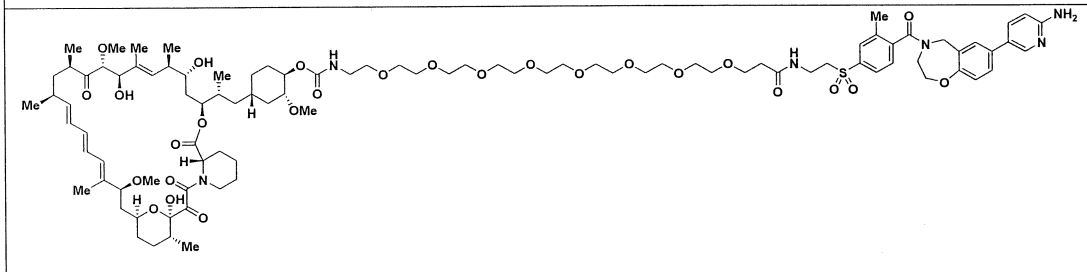
Ví dụ 82



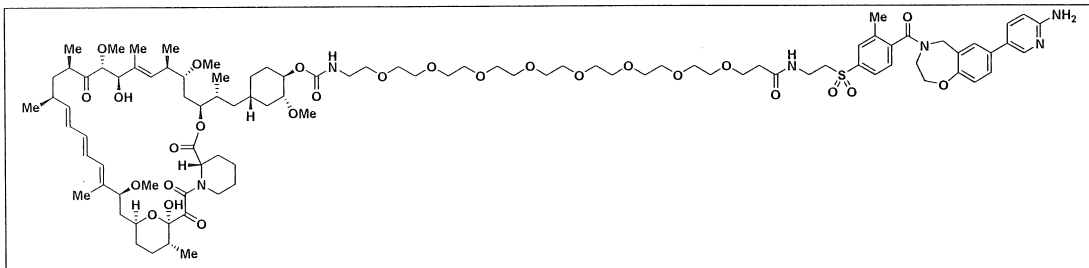
Ví dụ 83



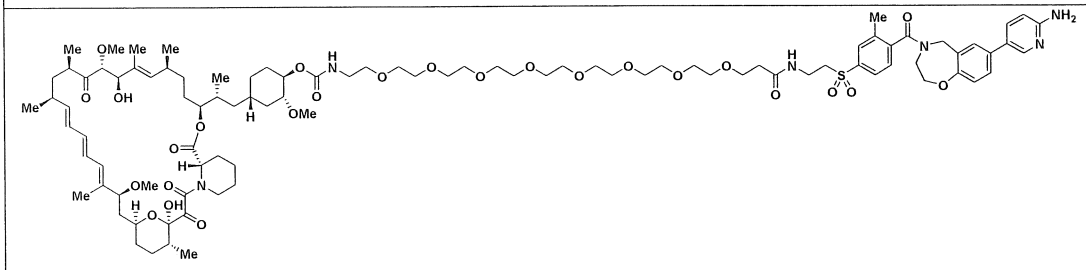
Ví dụ 84



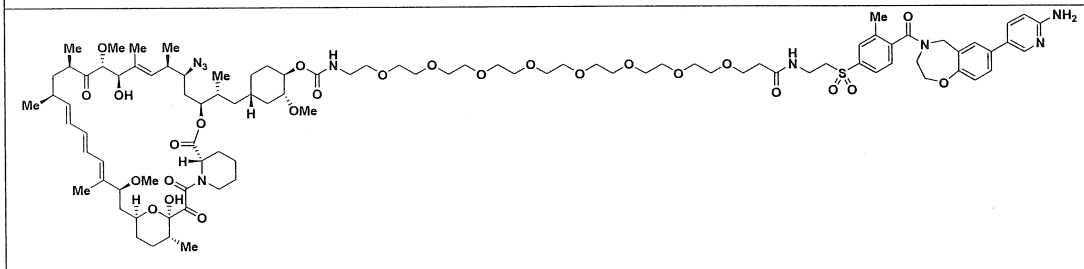
Ví dụ 85



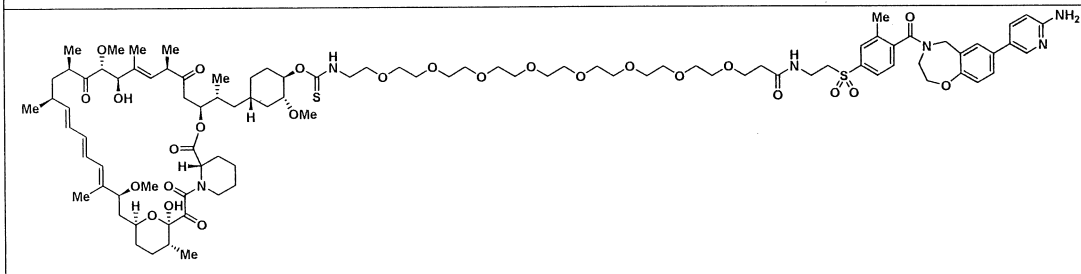
Ví dụ 86



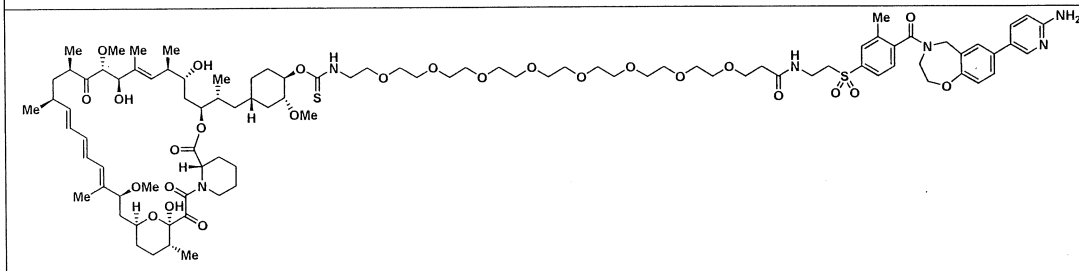
Ví dụ 87



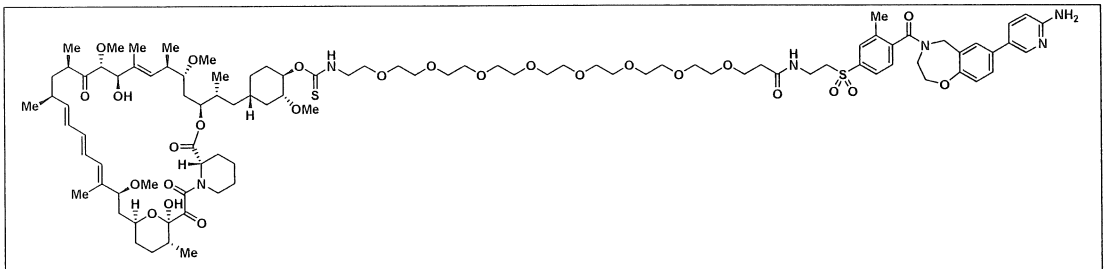
Ví dụ 88



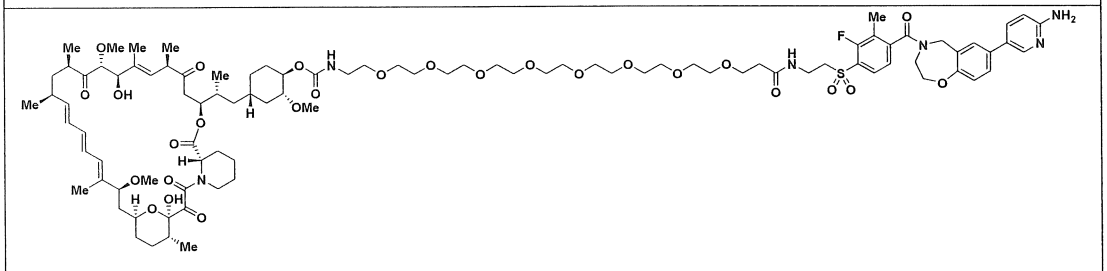
Ví dụ 89



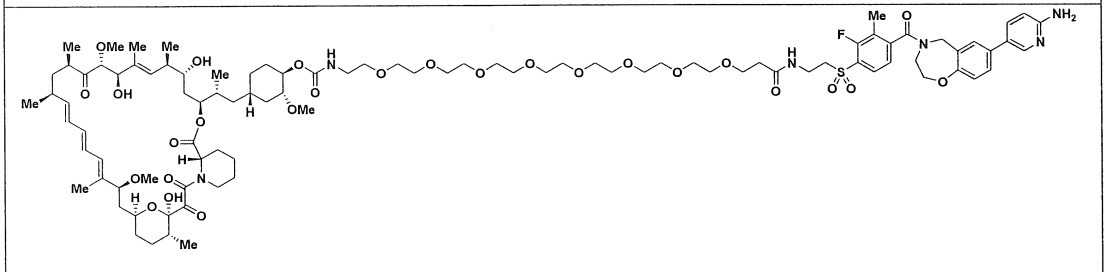
Ví dụ 90



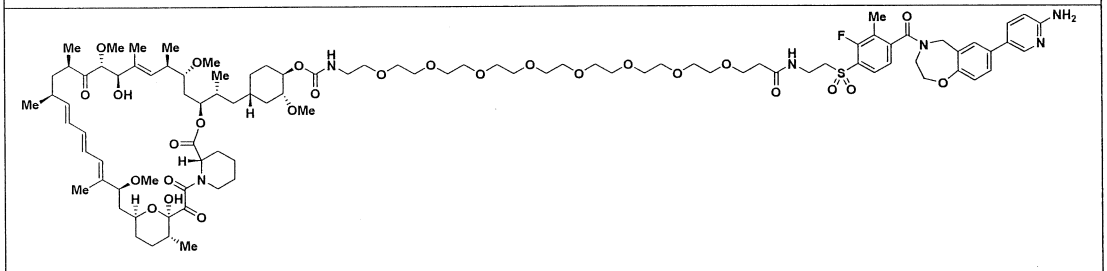
Ví dụ 91



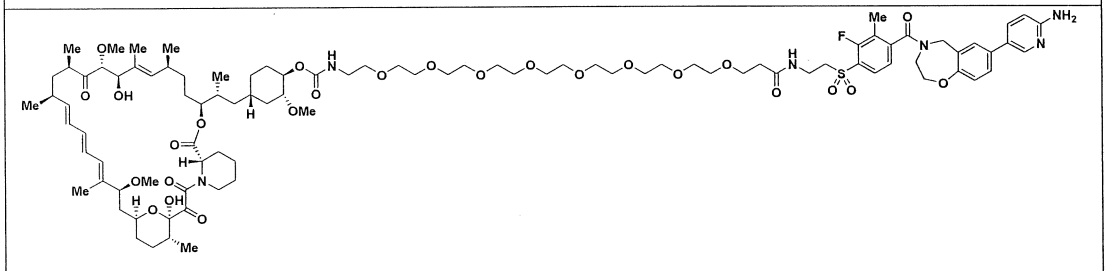
Ví dụ 92



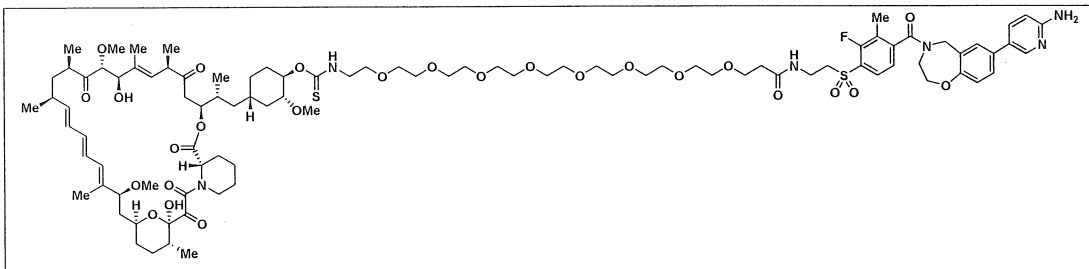
Ví dụ 93



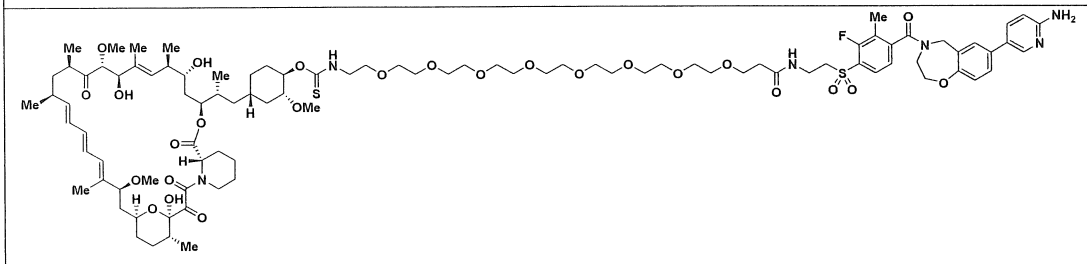
Ví dụ 94



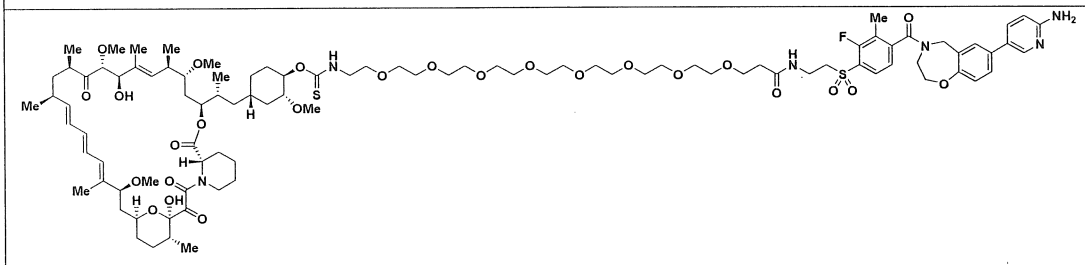
Ví dụ 95



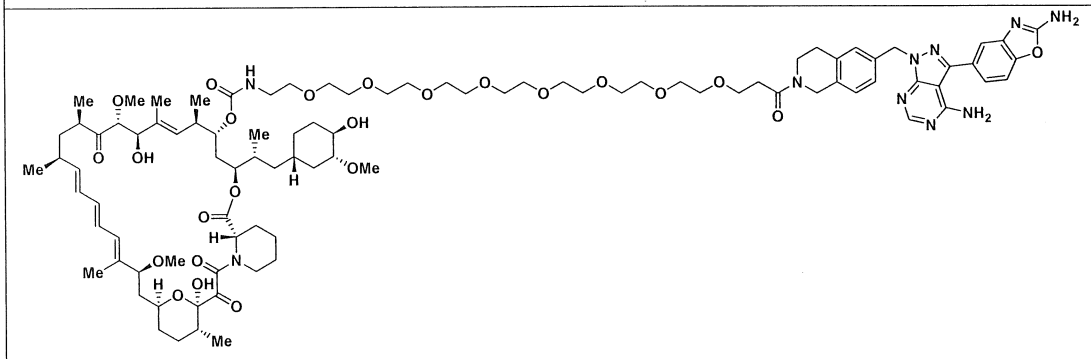
Ví dụ 96



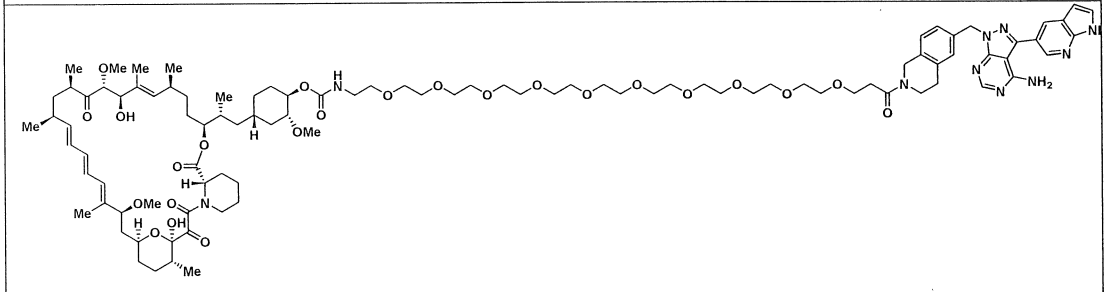
Ví dụ 97



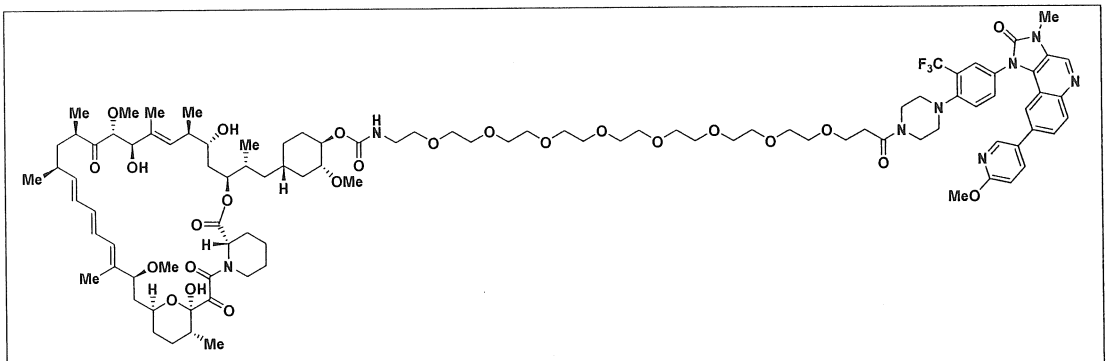
Ví dụ 98



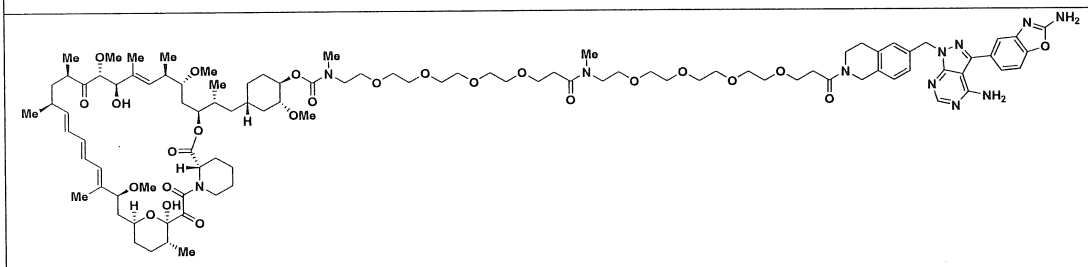
Ví dụ 99



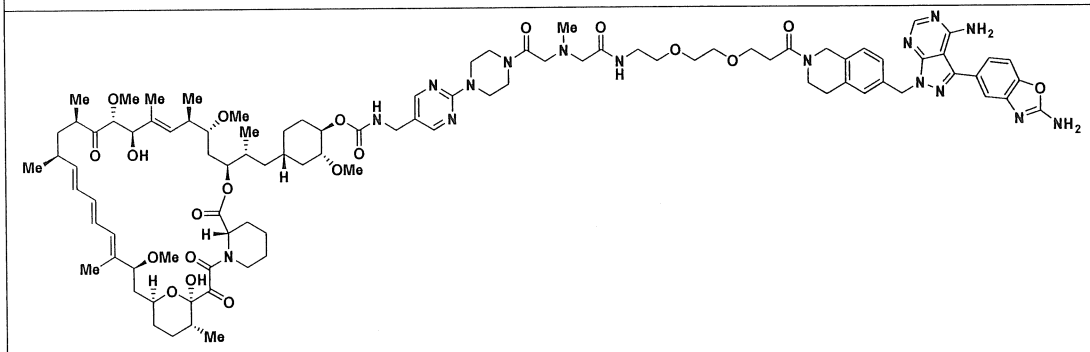
Ví dụ 100



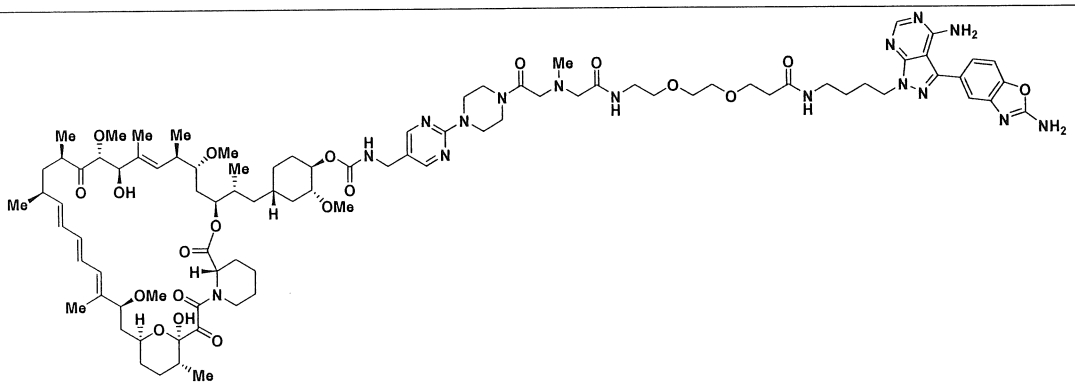
Ví dụ 101



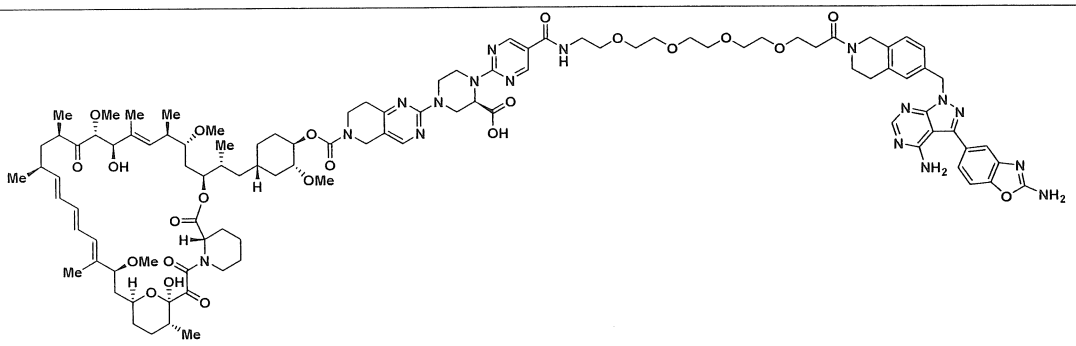
Ví dụ 102



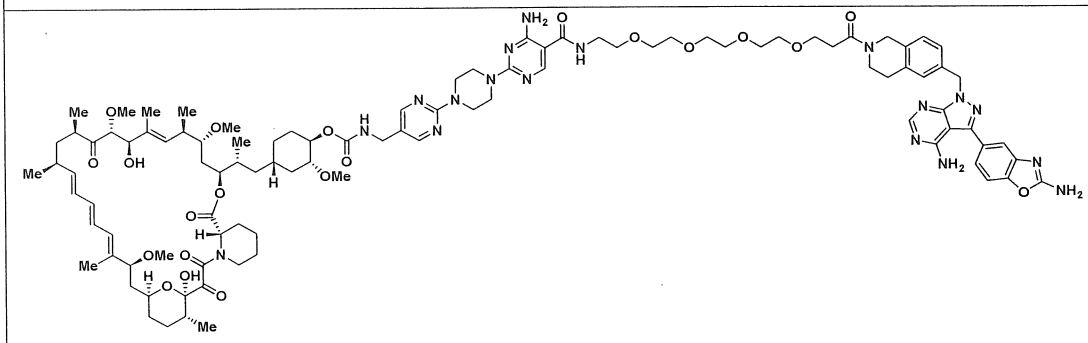
Ví dụ 103



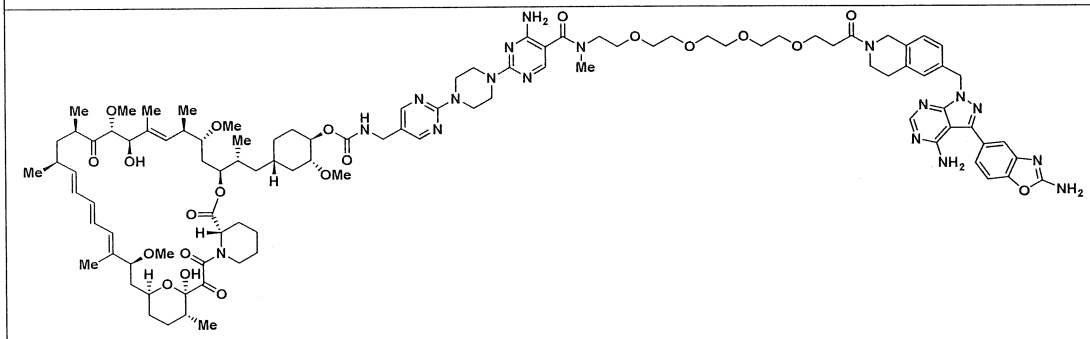
Ví dụ 104



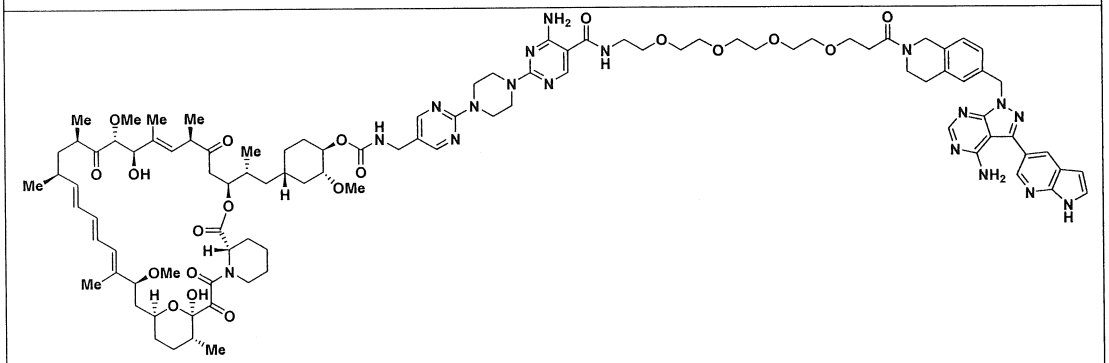
Ví dụ 105



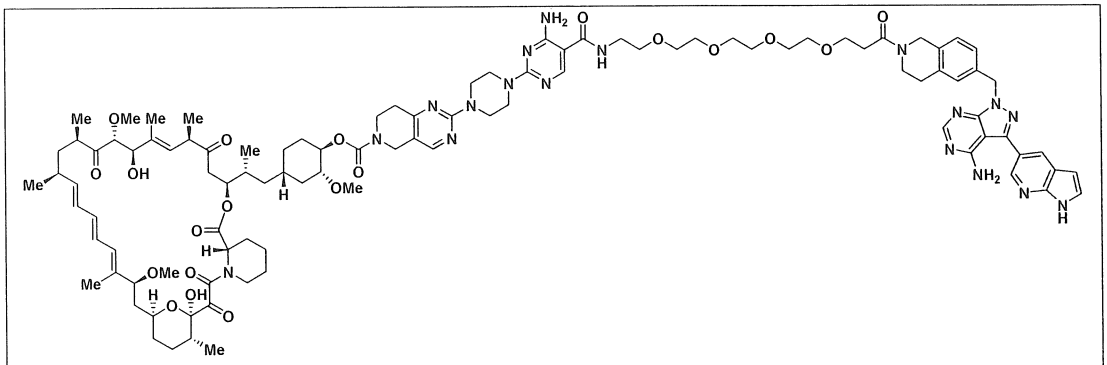
Ví dụ 106



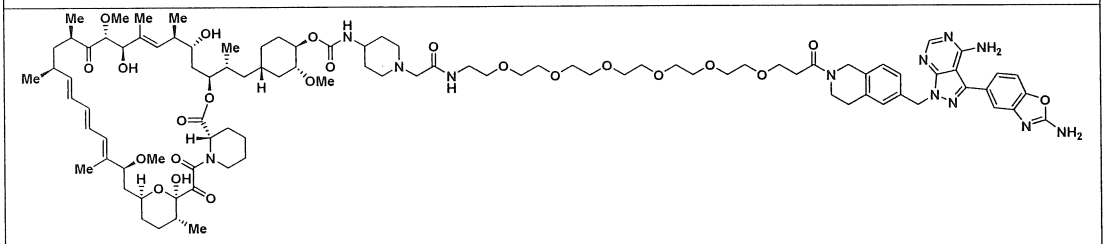
Ví dụ 107



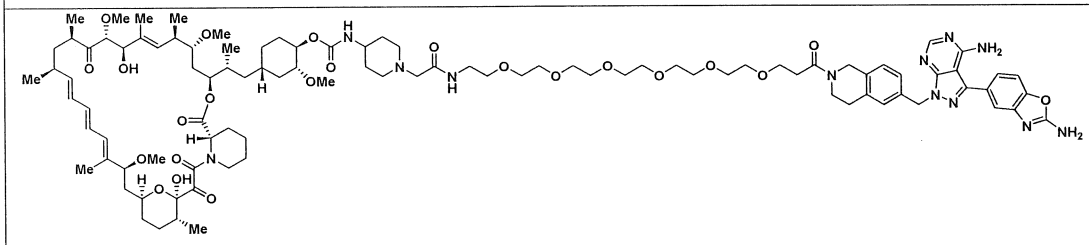
Ví dụ 108



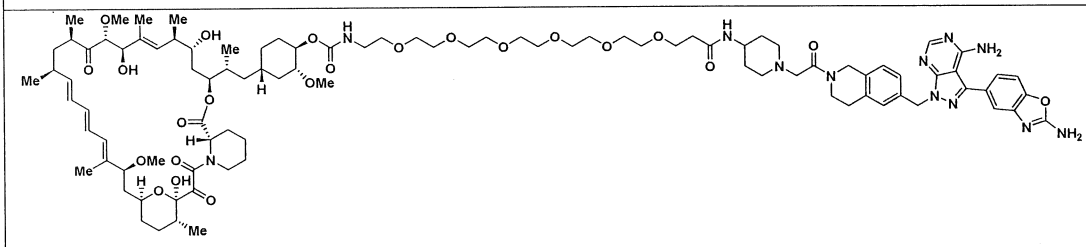
Ví dụ 109



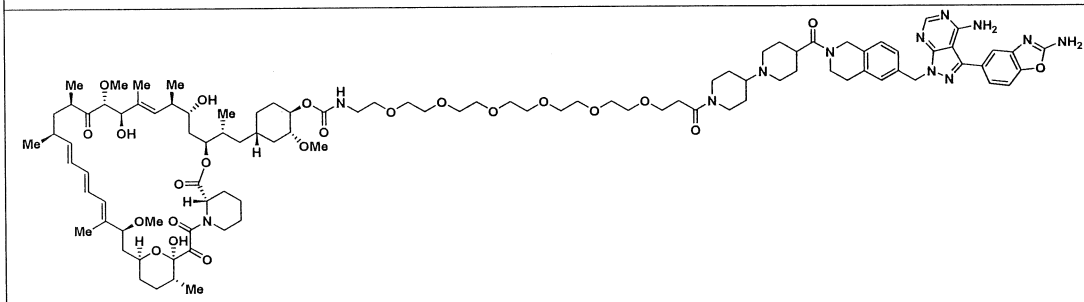
Ví dụ 110



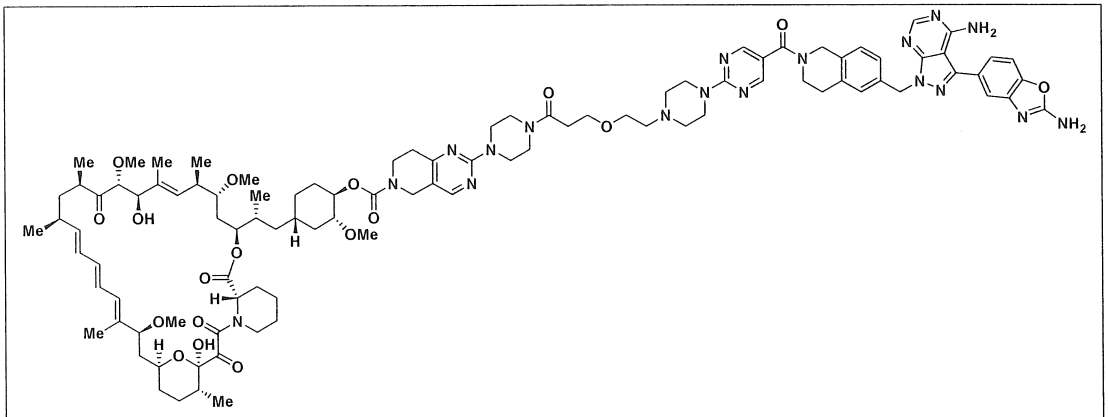
Ví dụ 111



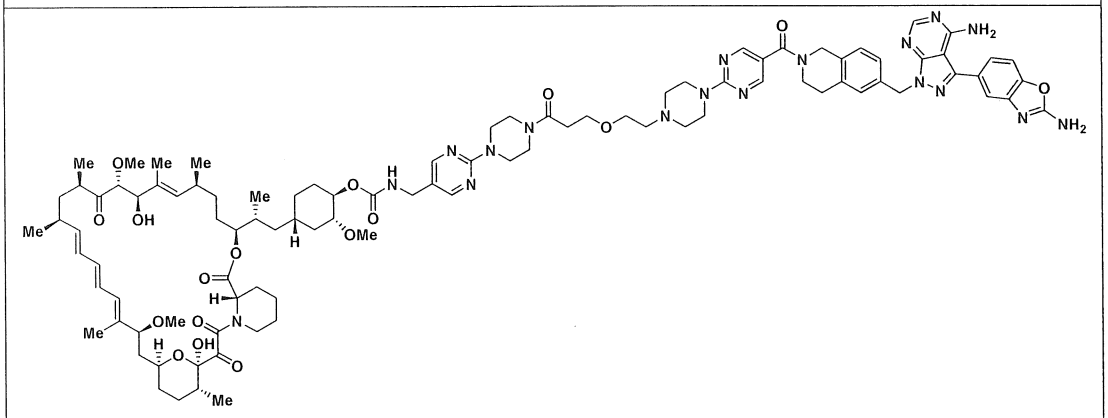
Ví dụ 112



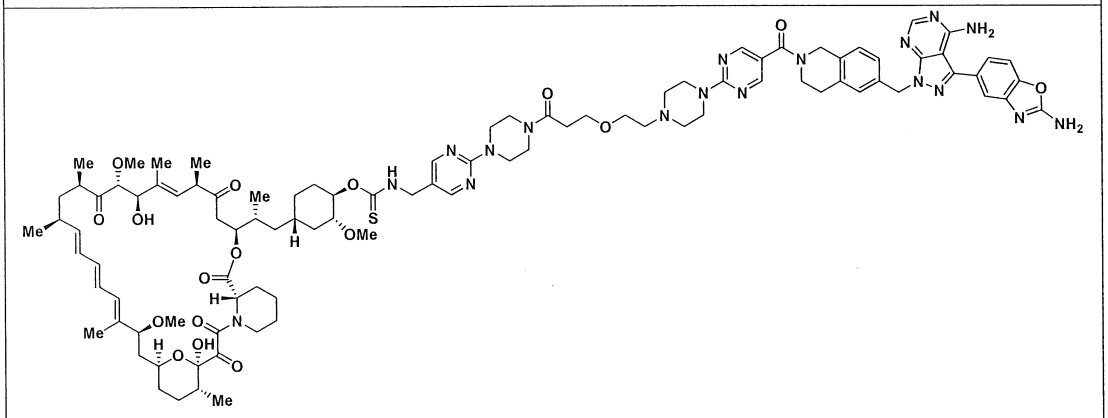
Ví dụ 113



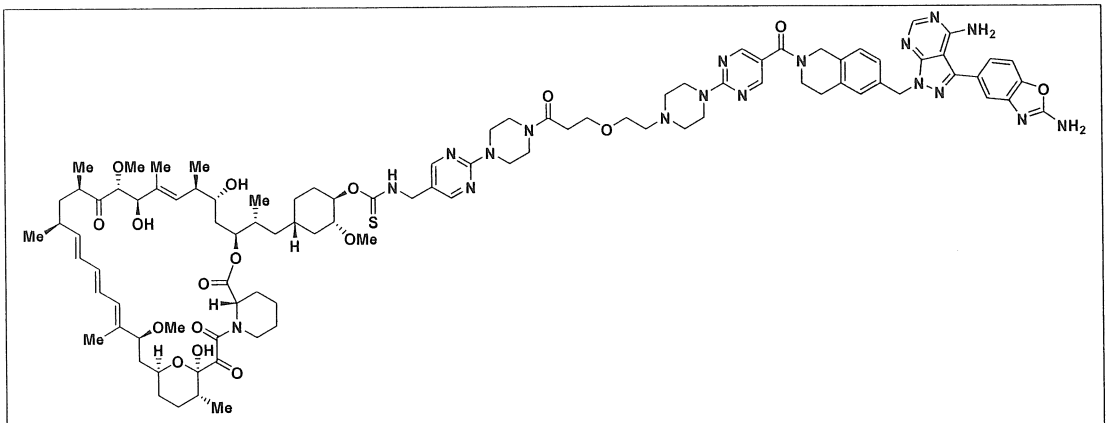
Ví dụ 114



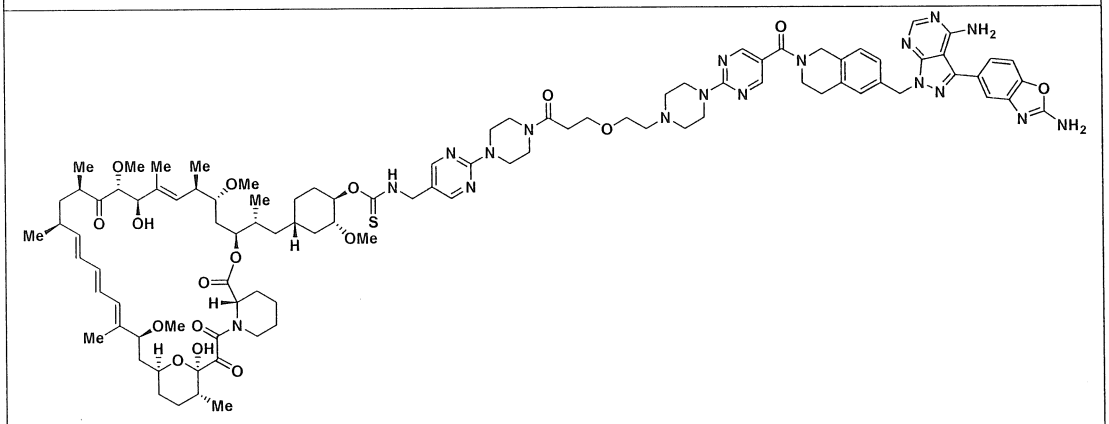
Ví dụ 115



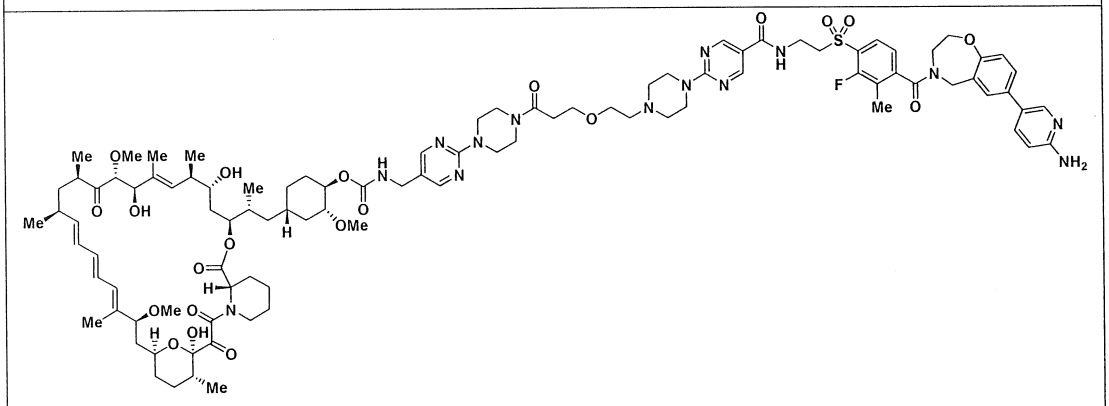
Ví dụ 116



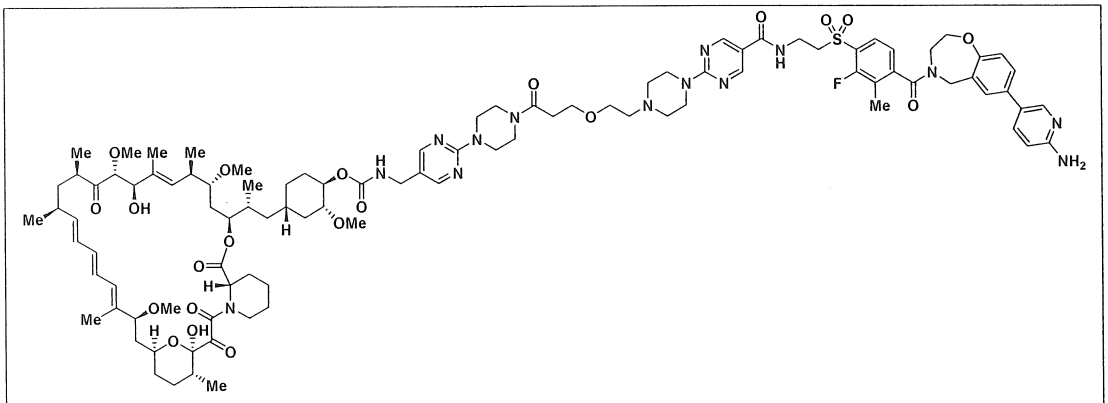
Ví dụ 117



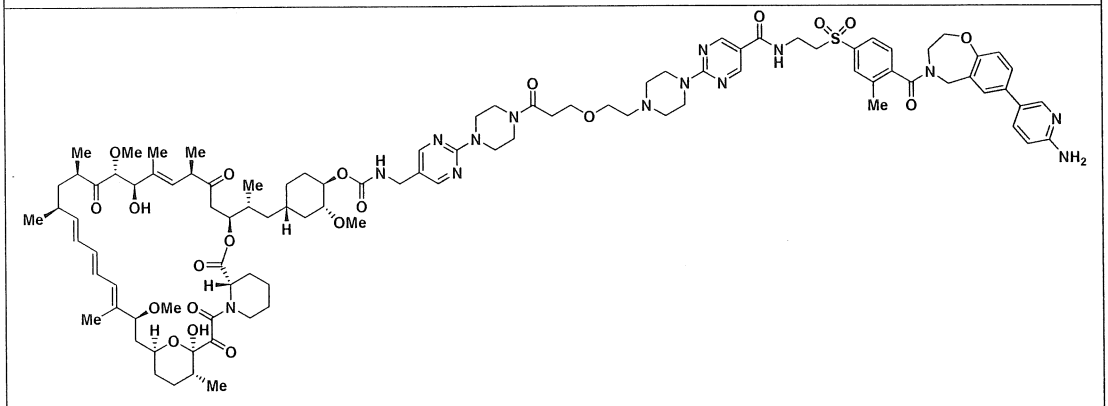
Ví dụ 118



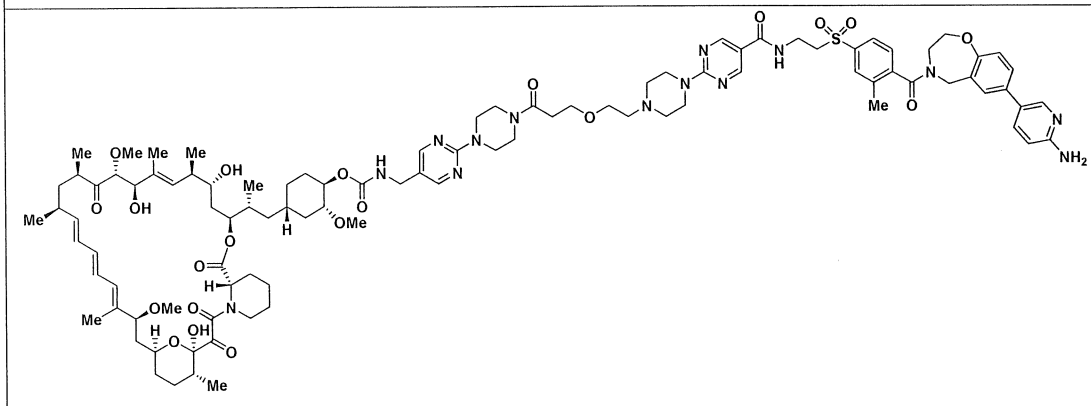
Ví dụ 119



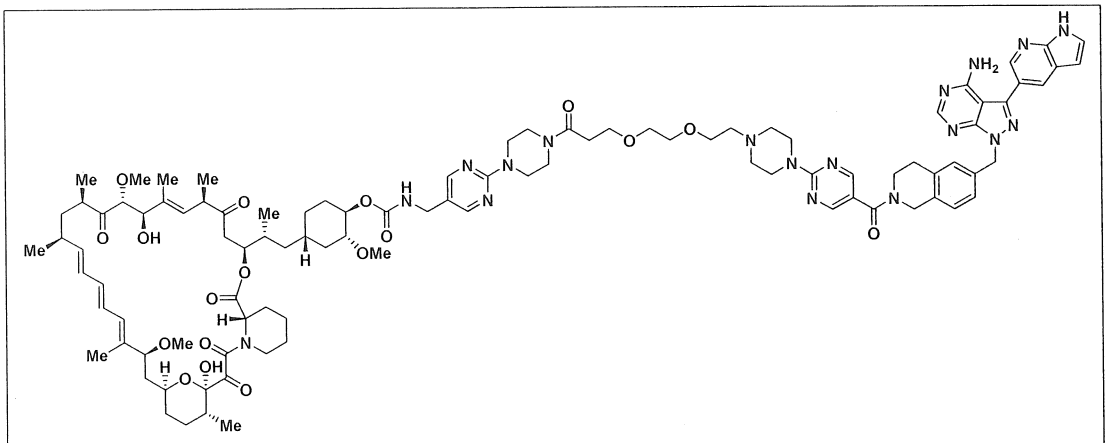
Ví dụ 120



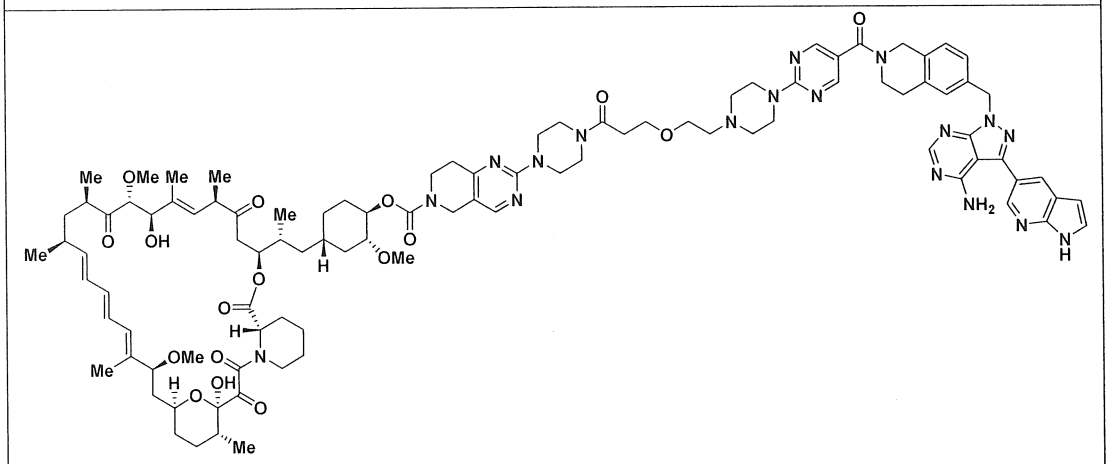
Ví dụ 121



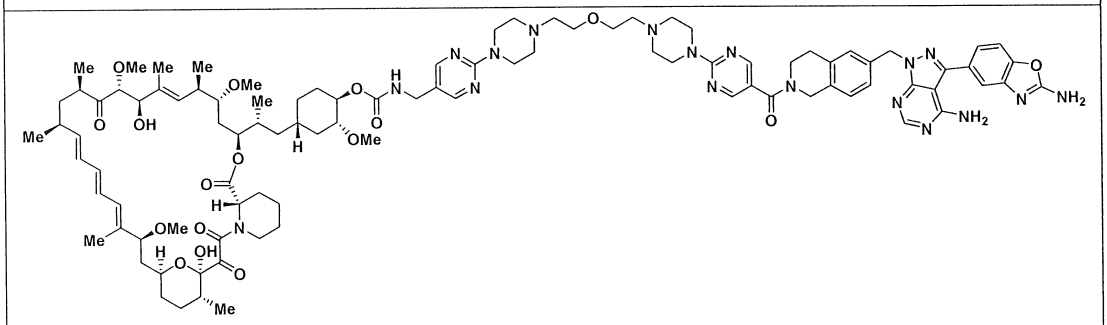
Ví dụ 122



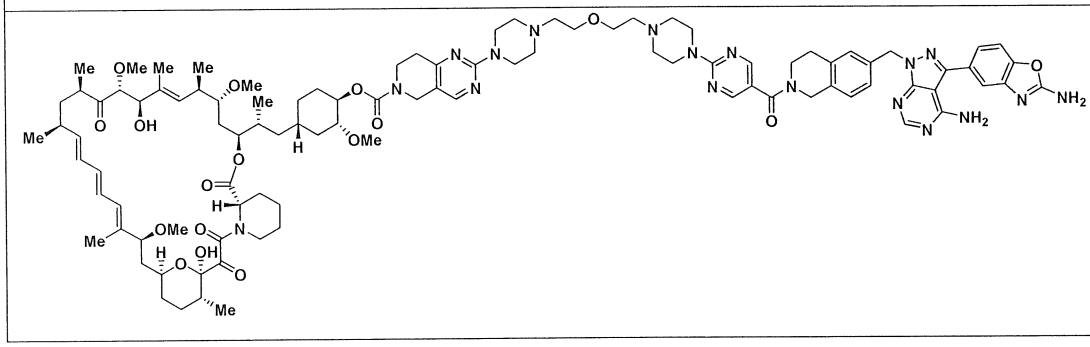
Ví dụ 123



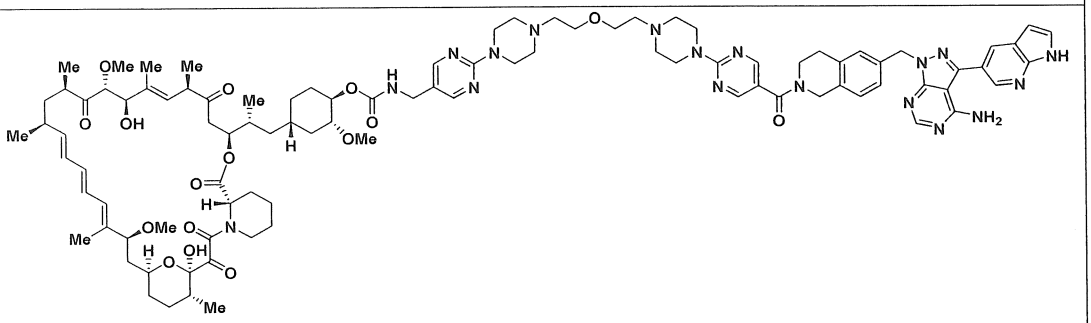
Ví dụ 124



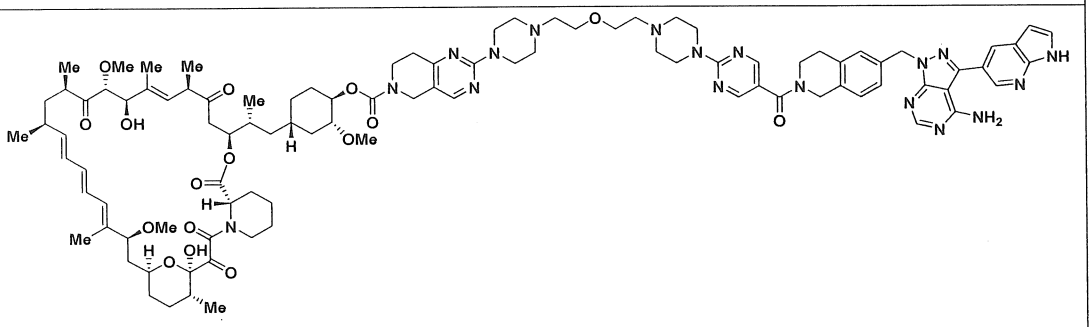
Ví dụ 125



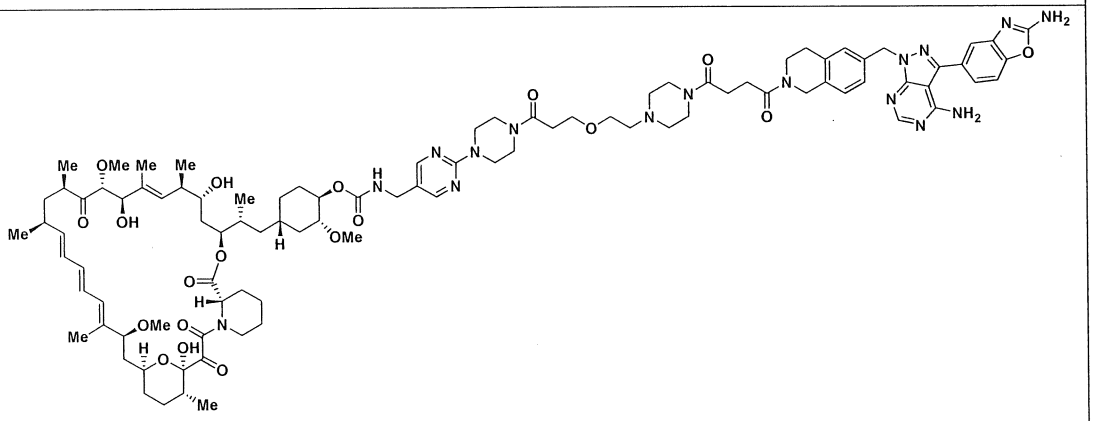
Ví dụ 126



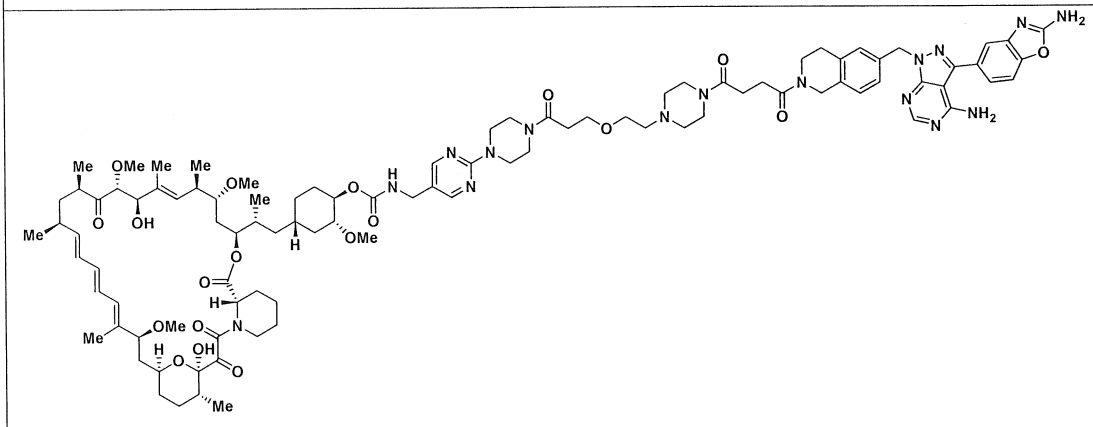
Ví dụ 127



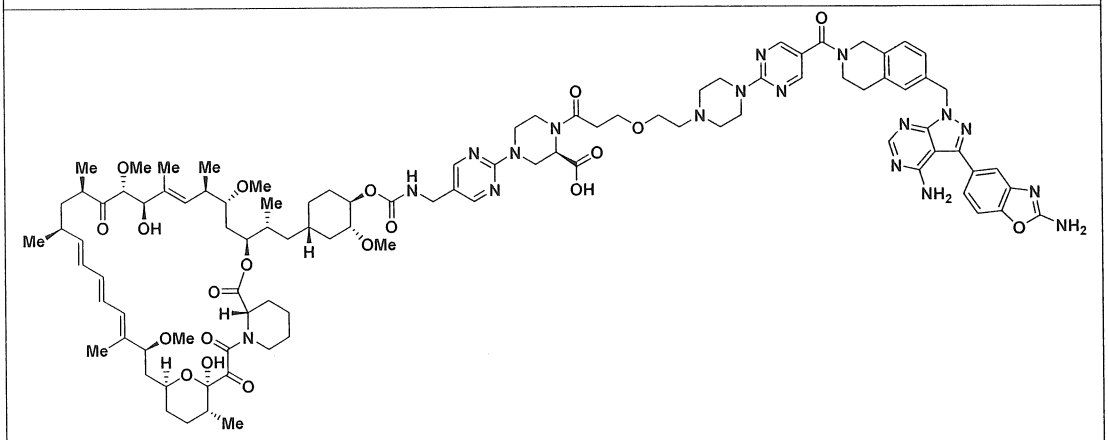
Ví dụ 128



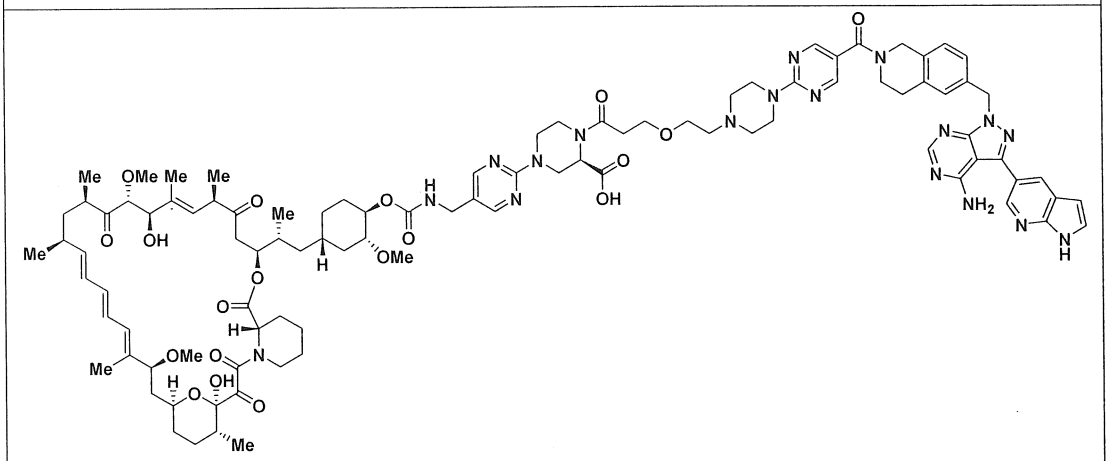
Ví dụ 129



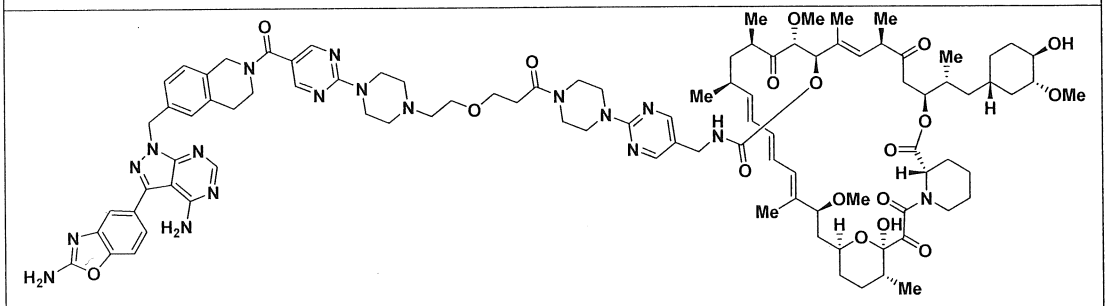
Ví dụ 130



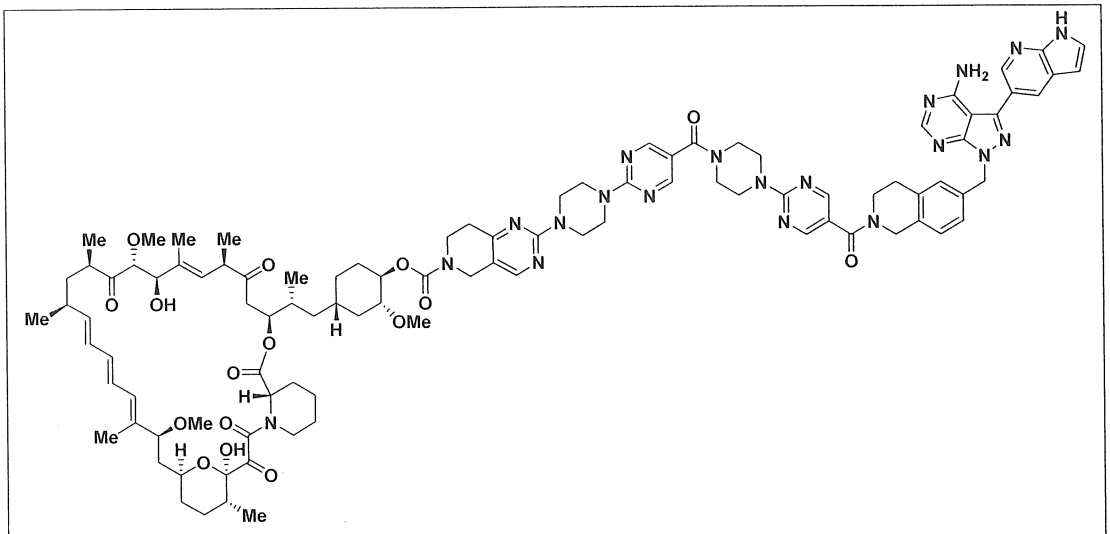
Ví dụ 131



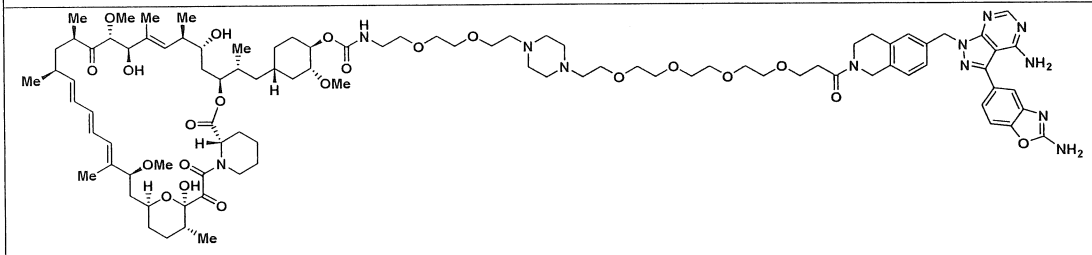
Ví dụ 132



Ví dụ 133

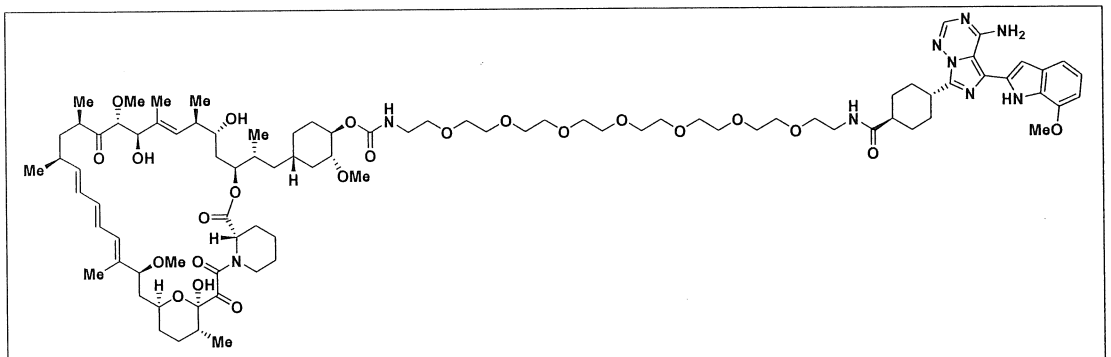


Ví dụ 134

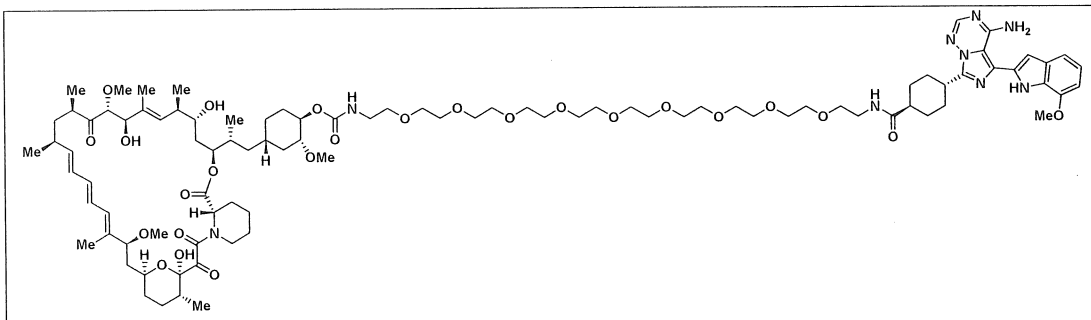


Ví dụ 135

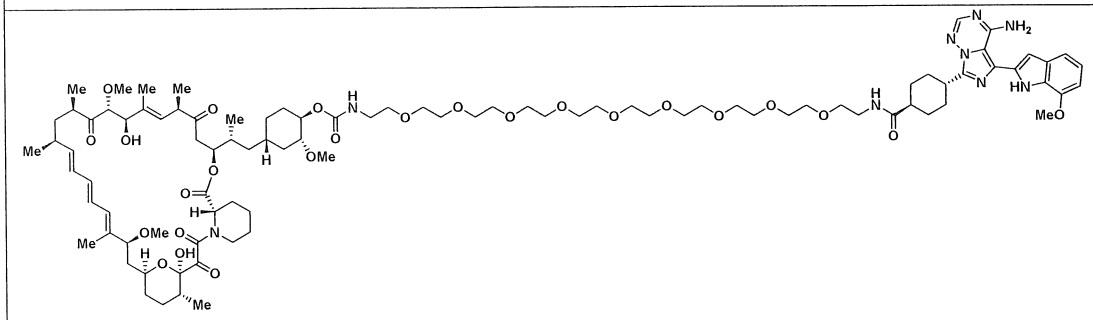
Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ bên dưới hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng,



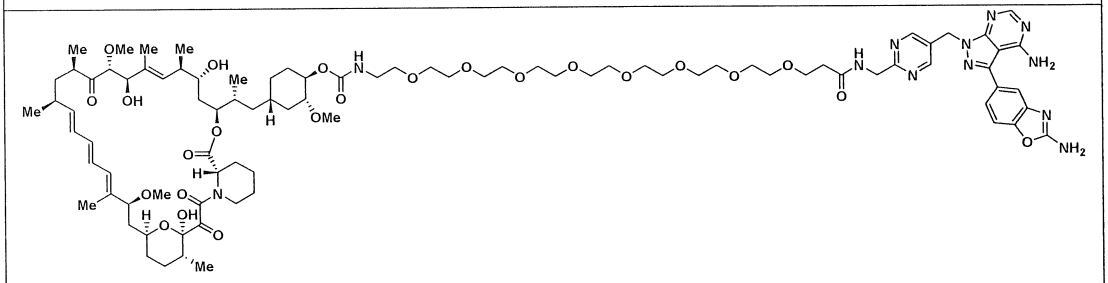
Ví dụ 136



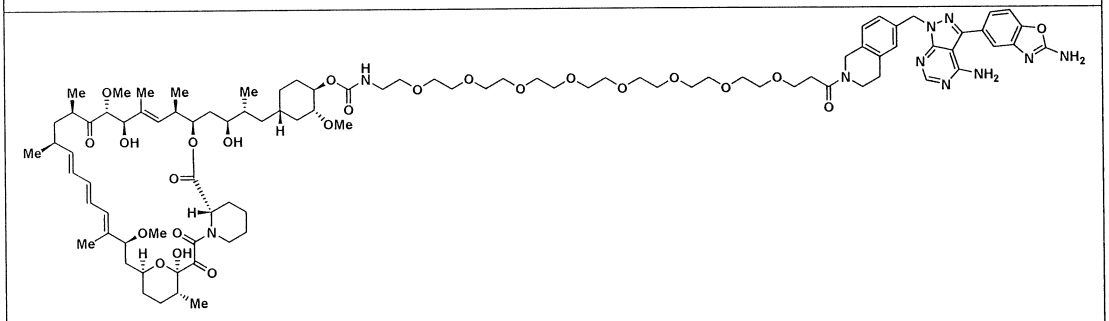
Ví dụ 137



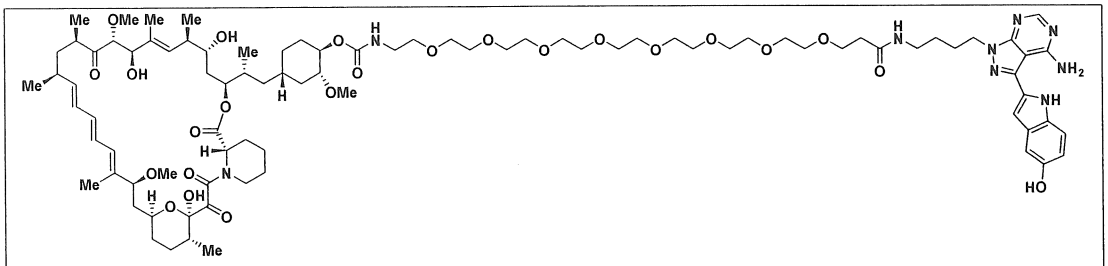
Ví dụ 138



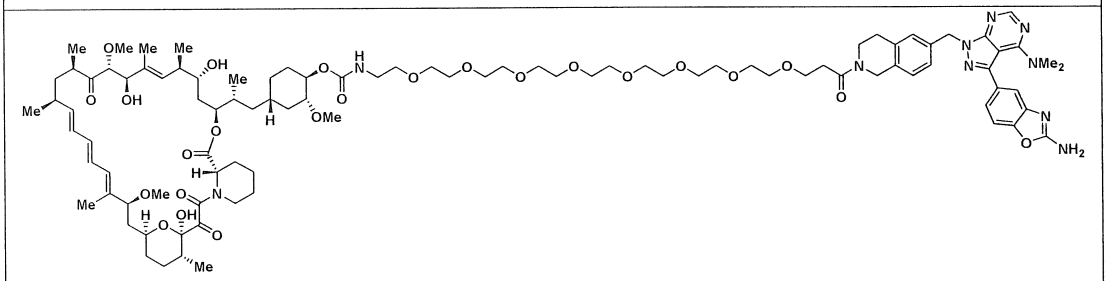
Ví dụ 139



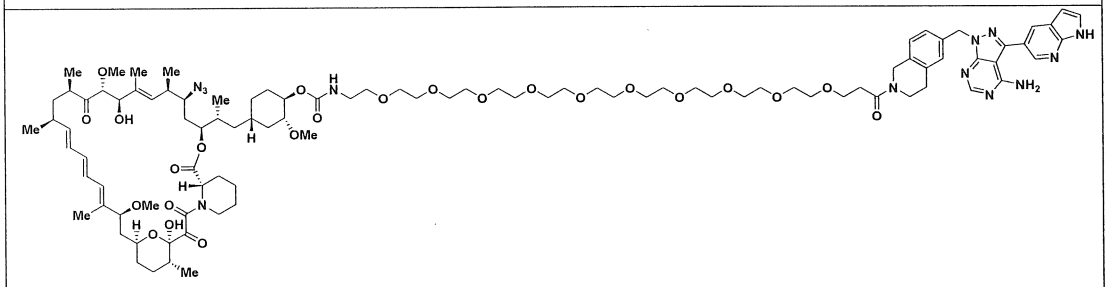
Ví dụ 140



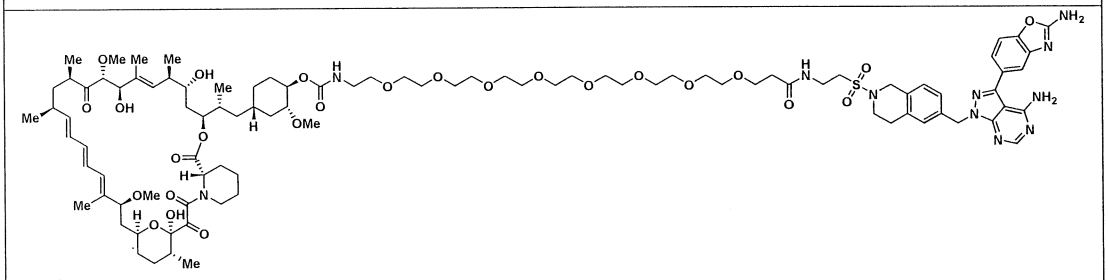
Ví dụ 141



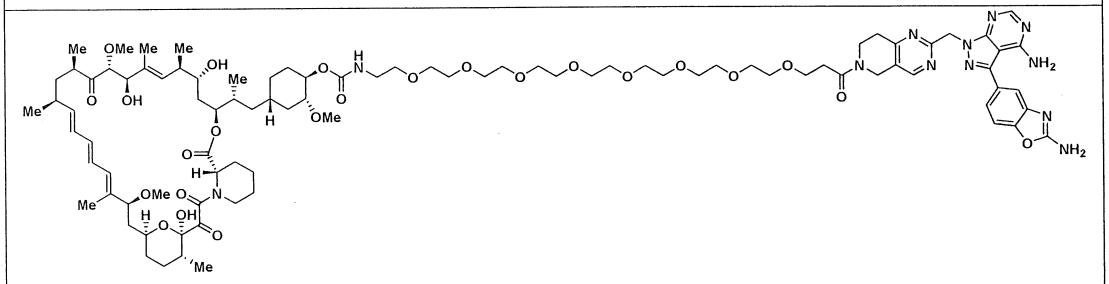
Ví dụ 142



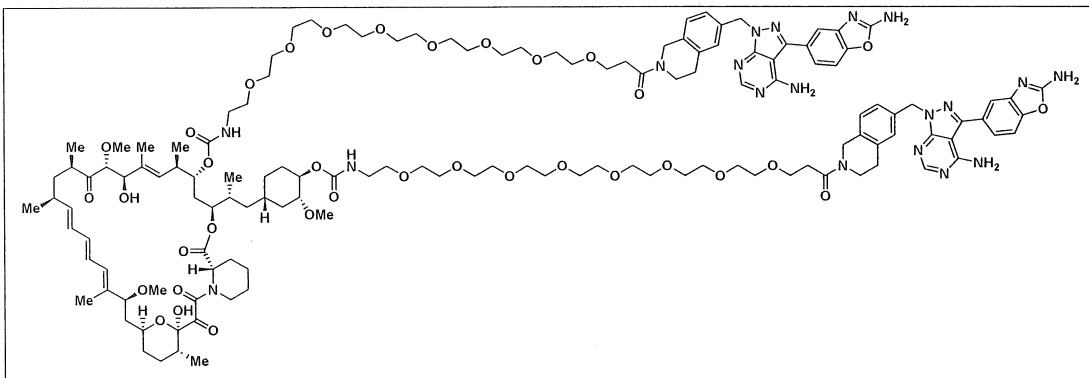
Ví dụ 143



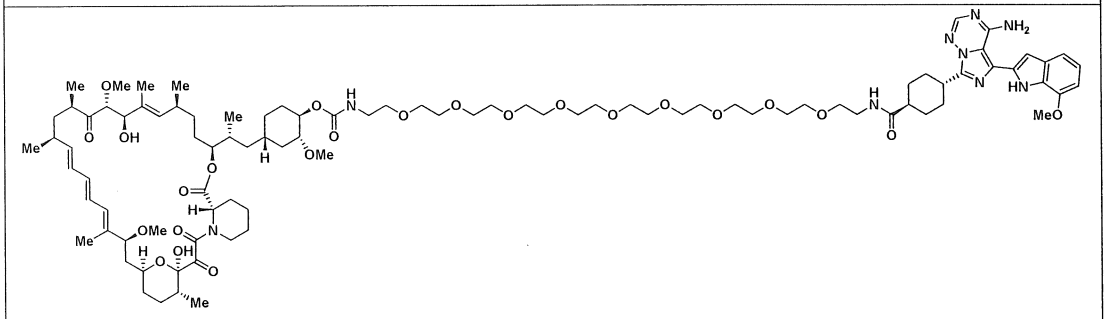
Ví dụ 144



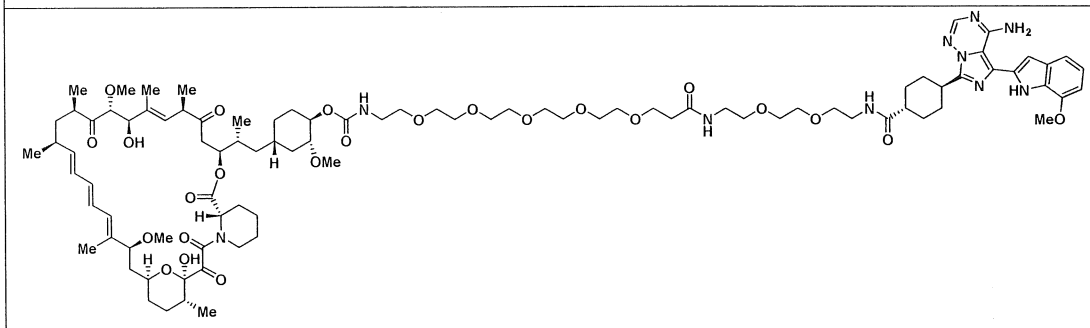
Ví dụ 145



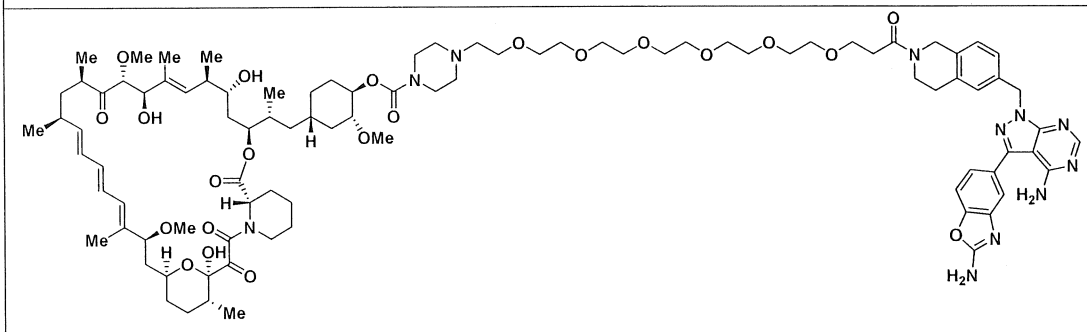
Ví dụ 146



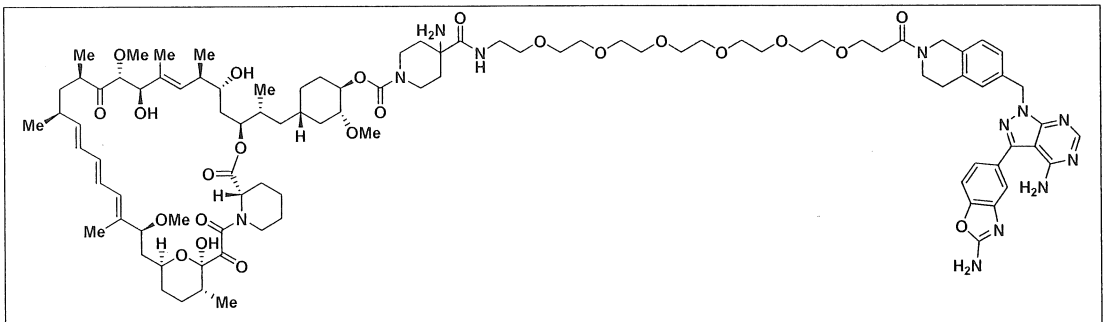
Ví dụ 147



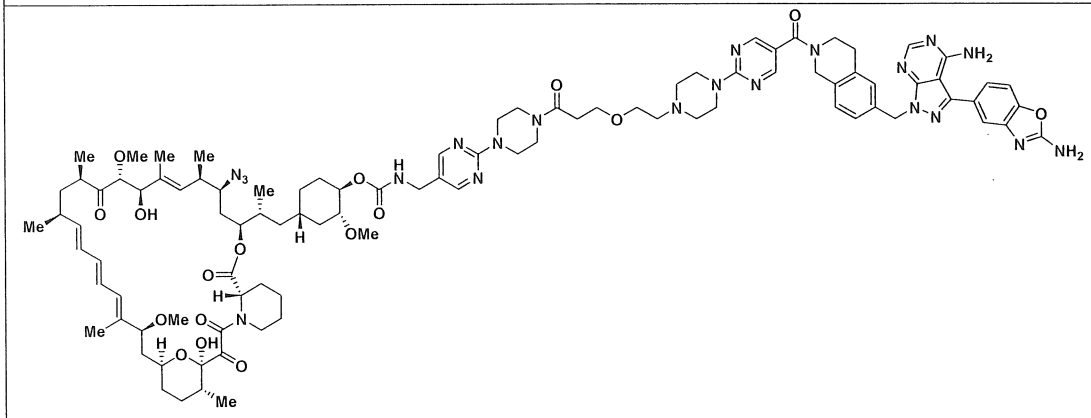
Ví dụ 148



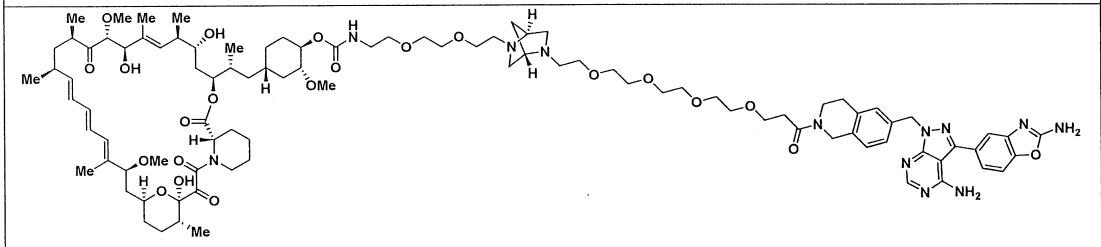
Ví dụ 149



Ví dụ 150



Ví dụ 151



Ví dụ 152

Các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế. "Các muối dược dụng" điển hình có thể bao gồm, ví dụ, muối tan trong nước và không tan trong nước, chẳng hạn như axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzensulfonat, benzonat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromit, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fiunarat, gluxeptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexaflorophosphat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodua, sethionat, lactat, lactobionat, laurat, magie, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua,

metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối N-metylglucami amoni , 3-hydroxy-2-naphtoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, 1,1-methen-bis-2-hydroxy-3-naphtoat, einbonat, pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salixylat, stearat, subaxetat, sucxinat, sulfat, sulfosalixylat, suramat, tanat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và muối valerat.

"Muối dược dụng" cũng có thể bao gồm cả muối cộng axit và bazơ. "Muối cộng axit dược dụng" có thể đề cập đến những muối giữ được hiệu quả sinh học và đặc tính của các bazơ tự do, mà không phải là chất sinh học hoặc chất không mong muốn khác, và có thể được tạo thành với các axit vô cơ như, nhưng không giới hạn ở, axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các chất tương tự, và các axit hữu cơ như, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit 2,2-dicloroaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit camphoric, axit camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit cacbonic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit focmic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, axit glycolic, axit hipuric, axit isobutyric, axit lactic, axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit mucic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit propionic, axit pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-aminosalixylic, axit sebacic, axit stearic, axit sucxinic, axit tartaric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic, axit trifloroaxetic, axit undexylenic, và các chất tương tự.

"Muối cộng bazơ dược dụng" có thể đề cập đến những muối giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của axit tự do, mà không phải là chất sinh học hoặc chất

không mong muốn khác. Các muối này có thể được điều chế từ việc thêm bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Muối có nguồn gốc từ bazơ vô cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối natri, kali, liti, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và các chất tương tự. Ví dụ, muối vô cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối amoni, natri, kali, canxi và magie. Muối có nguồn gốc từ bazơ hữu cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế tự nhiên, các amin mạch vòng và nhựa trao đổi ion dạng bazơ, chẳng hạn như amoniac, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, dietanolamin, etanolamin, deanol, 2-dimetylaminoetanol, 2-dietylaminoetanol, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, choline, betain, benetamin, benzathin, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, trietanolamin, trometamin, purin, piperazin, piperidin, N-etylpiperidin, nhựa polyamin và các chất tương tự.

Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng có thể bao gồm các hợp chất chỉ khác khi có mặt một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có cấu trúc hiện tại ngoại trừ sự thay thế nguyên tử hydro bằng đơteri hoặc triti, hoặc sự thay thế nguyên tử cacbon bằng ^{13}C hoặc ^{14}C, hoặc sự thay thế nguyên tử nitơ bằng ^{15}N hoặc sự thay thế nguyên tử oxy bằng ^{17}O hoặc ^{18}O nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy rất hữu ích làm công cụ nghiên cứu hoặc chẩn đoán.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều nguyên tử đơteri có thể được đưa vào gốc PEG của hợp chất bất kỳ theo sáng chế. Cơ chế cho những sửa đổi như vậy đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này bắt đầu từ các chất liệu ban đầu có sẵn trên thị trường, chẳng hạn như các khối hợp nhất hydroxylamin được làm giàu đồng vị. Theo một số phương án, triti hoặc đơteri có thể được đưa vào vị trí C32 của các hợp chất theo sáng chế bằng cách sử dụng, ví dụ, chất khử đồng vị tinh khiết bán sẵn trên thị trường và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án,

^{14}C có thể được đưa vào gốc cacbamat C40 của hợp chất theo sáng chế bằng cách sử dụng các chất liệu và phương pháp có sẵn trên thị trường được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, đồng vị như đơteri hoặc triti có thể được đưa vào nhóm thế R^{40a} của hợp chất có công thức Ia, Ic, I hoặc II, bằng cách sử dụng các chất liệu ban đầu có sẵn trên thị trường và các phương pháp được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp tổng hợp hợp chất được bộc lộ

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm cả hóa học tiêu chuẩn. Các lộ trình tổng hợp phù hợp được mô tả trong các sơ đồ dưới đây.

Các hợp chất có công thức bất kỳ được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ như được nêu một phần trong các sơ đồ và ví dụ tổng hợp sau đây. Trong các sơ đồ được mô tả dưới đây, cần phải hiểu rõ rằng các nhóm bảo vệ cho các nhóm nhạy cảm hoặc hoạt tính được sử dụng khi cần thiết phù hợp với các nguyên tắc chung hoặc hóa học. Các nhóm bảo vệ được thao tác theo các phương pháp tiêu chuẩn của tổng hợp hữu cơ (T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", ấn bản lần thứ ba, Wiley, New York 1999). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện của quá trình tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng các phương pháp dễ thấy đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các quy trình lựa chọn, cũng như các điều kiện phản ứng và trình tự thực hiện của chúng, phải phù hợp với việc điều chế các hợp chất có công thức I, Ia, Ib, II, hoặc IIb, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của bất kỳ chất nào ở trên.

Các hợp chất có công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng các phương pháp tránh sử dụng các phản ứng thêm vòng qua trung gian kim loại đòi hỏi sử dụng các hợp chất chứa azit. Các hợp chất chứa azit có các

nguy cơ tiềm ẩn về an toàn liên quan đến việc điều chế và bảo quản chúng (ví dụ: nổ do phân hủy năng lượng cao). Ngoài ra, các sơ đồ phản ứng ở đây có thể tránh sử dụng kim loại đồng hoặc ruteni trong các bước tổng hợp áp chót hoặc cuối cùng, điều này có thể có lợi. Việc tránh sử dụng các kim loại đồng hoặc ruteni trong các bước tổng hợp áp chót hoặc cuối cùng sẽ làm giảm khả năng nhiễm tạp chất kim loại không mong muốn của các hợp chất cuối cùng.

Vì rapamyxin có thể là chất liệu ban đầu đắt tiền, nên hiệu suất tốt của các phản ứng là có lợi. Các sơ đồ phản ứng ở đây cung cấp hiệu suất tốt hơn các sơ đồ phản ứng khác. Trong sơ đồ phản ứng ở đây, không cần alkyl hóa ở C40-hydroxyl của rapamyxin, điều này có lợi cho việc cung cấp hiệu suất tổng thể được cải thiện gấp 5 lần trong việc điều chế hợp chất hóa trị hai từ rapamyxin so với các sơ đồ phản ứng khác.

Có một cải tiến tổng hợp bổ sung liên quan đến hiệu suất tốt hơn này. Việc tránh yêu cầu alkyl hóa ở C40-hydroxyl mang lại hiệu suất tổng thể được cải thiện gấp 5 lần trong việc điều chế các hợp chất hóa trị hai từ rapamyxin.

Các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra liệu trung tâm lập thể có tồn tại trong bất kỳ hợp chất nào theo sáng chế hay không. Do đó, sáng chế có thể bao gồm cả các đồng phân lập thể có thể có (trừ khi được quy định trong quy trình tổng hợp) và có thể bao gồm không chỉ các hợp chất raxemic mà còn bao gồm các chất đồng phân đối quang và/hoặc đồng phân không đối quang riêng lẻ. Khi một hợp chất được mong muốn là một đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang, nó có thể thu được bằng cách tổng hợp lập thể đặc hiệu hoặc bằng cách phân giải sản phẩm cuối cùng hoặc bất kỳ chất trung gian thuận tiện nào. Việc phân giải sản phẩm cuối cùng, chất trung gian hoặc chất liệu ban đầu có thể được thực hiện bằng bất kỳ phương pháp thích hợp nào đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, xem "Stereochemistry

of Organic Compounds" của E. L. Eliel, S. H. Wilen, và L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Điều chế các hợp chất

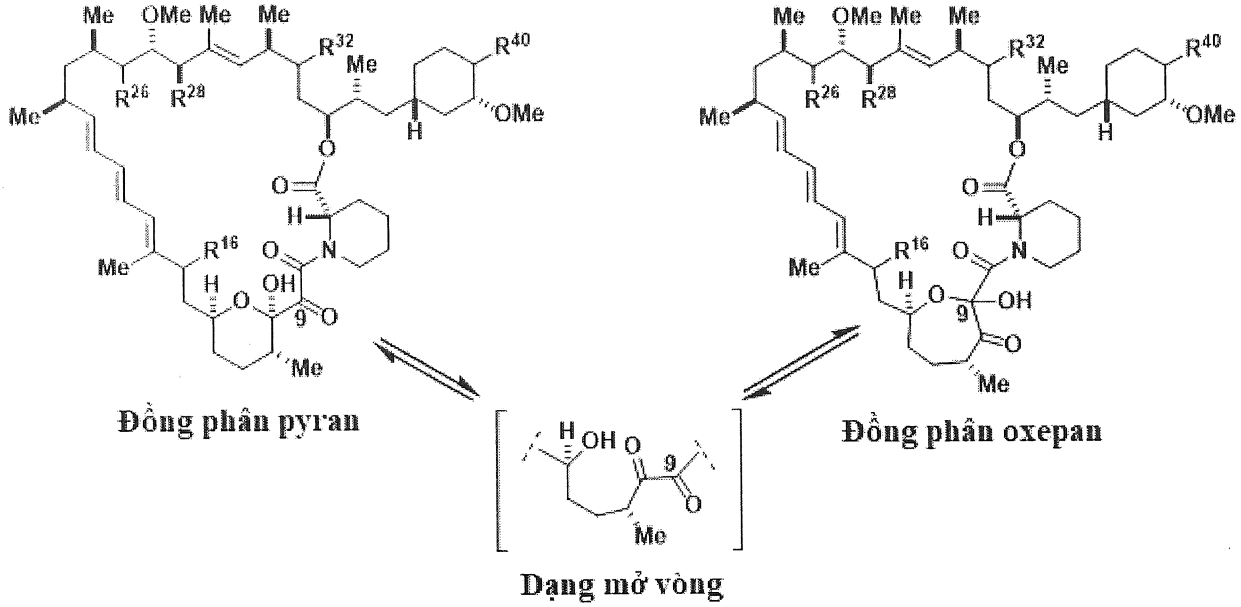
Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được tạo ra từ chất liệu ban đầu có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các quá trình hữu cơ, vô cơ và/hoặc enzym đã biết.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số cách mà các chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ đã biết rõ. Bằng cách lấy ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết đến trong lĩnh vực hóa học hữu cơ tổng hợp, hoặc các biến thể của chúng được các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đánh giá cao. Những phương pháp này có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở những phương pháp được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "chất hỗn biến" có thể đề cập đến một tập hợp các hợp chất có cùng số lượng và loại nguyên tử, nhưng khác nhau về khả năng kết nối của liên kết và ở trạng thái cân bằng với nhau. “Chất hỗn biến” là một phần duy nhất của tập hợp các hợp chất này. Thông thường, chất hỗn biến đơn được rút ra nhưng có thể hiểu rằng cấu trúc đơn này có thể đại diện cho tất cả các chất hỗn biến có thể tồn tại. Các ví dụ có thể bao gồm chất hỗn biến enol-xeton. Khi một xeton được rút ra, có thể hiểu rằng cả hai dạng enol và xeton đều là một phần của sáng chế.

Ngoài các chất hỗn biến có thể tồn tại ở tất cả các nhóm amit, cacbonyl và oxim trong các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb, các hợp chất trong họ này dễ dàng chuyển đổi lẫn nhau thông qua một dạng mở vòng giữa hai dạng đồng phân chính, được gọi là đồng phân pyran và oxepan (được hiển thị bên dưới). Sự chuyển đổi lẫn nhau này có thể được thúc đẩy bởi các ion magie, các điều kiện có tính axit nhẹ, hoặc muối alkylamin, như được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau:

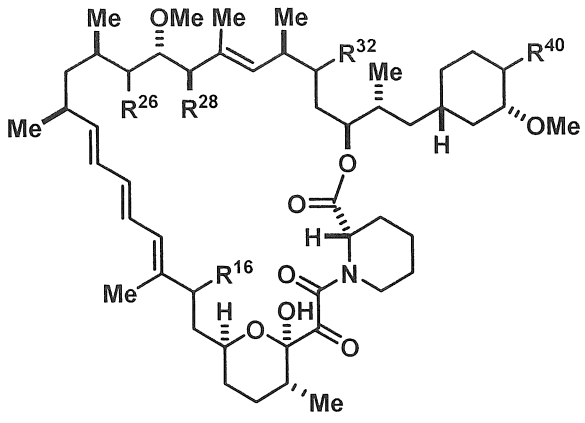
i) Hughes, P. F.; Musser, J.; Conklin, M.; Russo, R. 1992. *Tetrahedron Lett.* 33 (33): 4739-32. ii) Zhu, T. 2007. Bằng sáng chế Hoa Kỳ 7.241.771; Wyeth. iii) Hughes, P.F. 1994. Bằng sáng chế Hoa Kỳ 5.344.833; American Home Products Corp. Sơ đồ dưới đây cho thấy sự chuyển đổi lẫn nhau giữa các đồng phân pyran và oxepan trong các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb.



Vì sự chuyển đổi lẫn nhau này xảy ra trong điều kiện có tính dịu nhẹ và vị trí cân bằng nhiệt động lực học có thể thay đổi giữa các phần khác nhau của các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb, nên cả hai đồng phân đều được dự tính cho các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb. Để ngắn gọn, dạng đồng phân pyran của tất cả các chất trung gian và hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb được thể hiện.

Các phương pháp tiếp cận tổng hợp chung cho các chất tương tự rapamyxin hai chức

Với tham chiếu đến các sơ đồ bên dưới, rapamyxin là Công thức RAP,



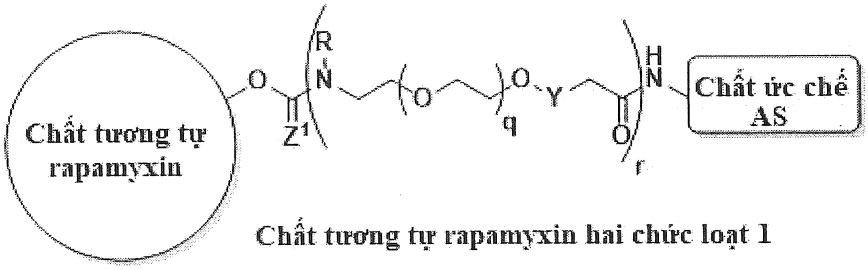
(RAP)

trong đó R^{16} là -OCH_3; R^{26} là =O; R^{28} là –OH; R^{32} là =O; và R^{40} là –OH. "các chất tương tự rapamyxin" đề cập đến chất tương tự hoặc dẫn xuất của rapamyxin. Ví dụ: với tham chiếu đến các sơ đồ bên dưới, một chất tương tự rapamyxin (rapalog) có thể là rapamyxin được thế ở bất kỳ vị trí nào, chẳng hạn như R^{16}, R^{26}, R^{28}, R^{32} hoặc R^{40}. Chất ức chế vị trí hoạt tính (chất ức chế AS) là chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú vị trí hoạt tính. Theo một số phương án nhất định, chất ức chế AS được mô tả bằng B, trong Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb.

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 1

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 1 được trình bày trong Sơ đồ 1 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7 và r = từ 1 đến 6. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 1. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 1.

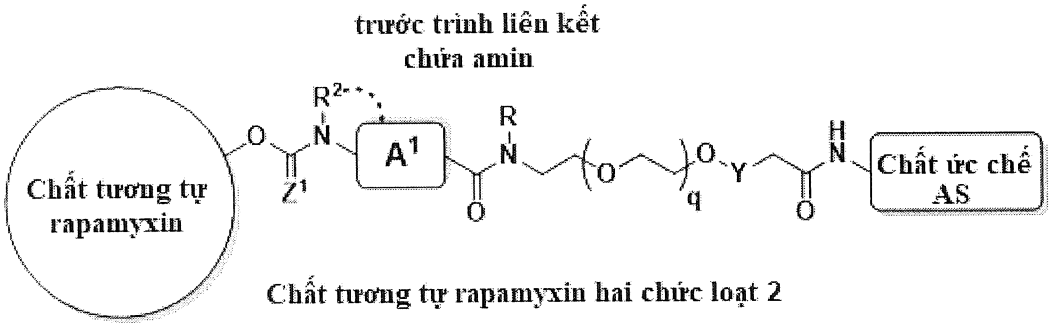


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 1

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 2

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 2 được trình bày trong Sơ đồ 2 bên dưới. Đối với những loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin trước trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 2. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 2.

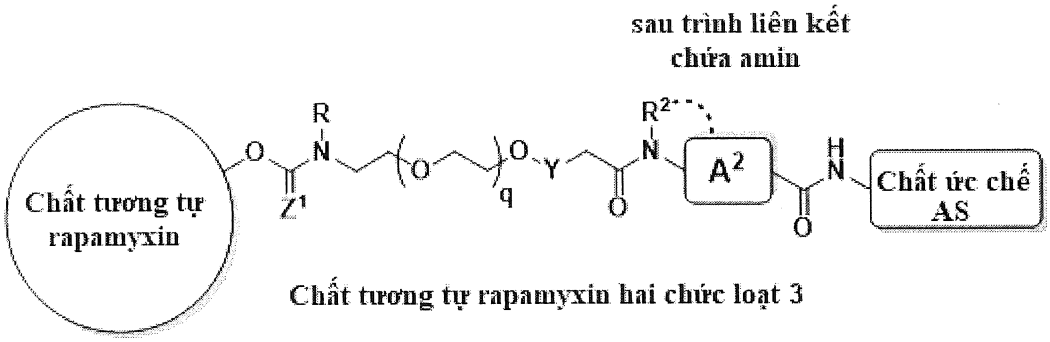


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 2

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 3

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 3 được trình bày trong Sơ đồ 3 bên dưới. Đối với những loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 3. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 3

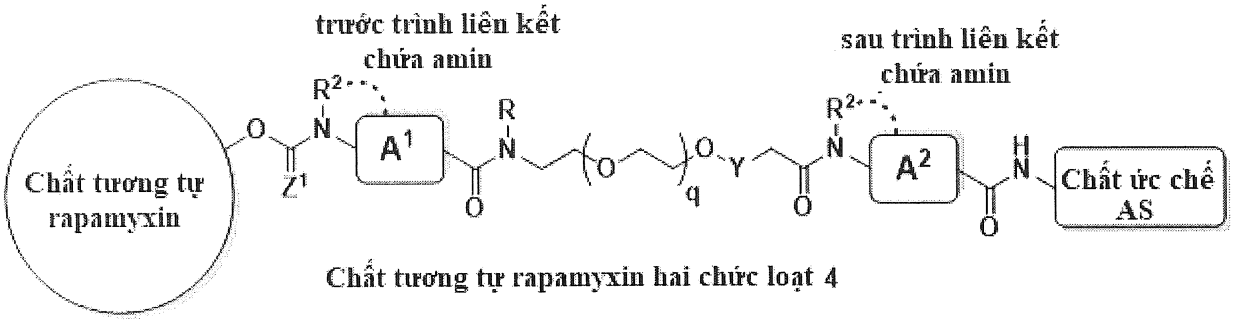


Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 4

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 4 được trình bày trong Sơ đồ 4 bên dưới. Đối với những loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Mỗi trong số các amin trước và sau liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao

gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

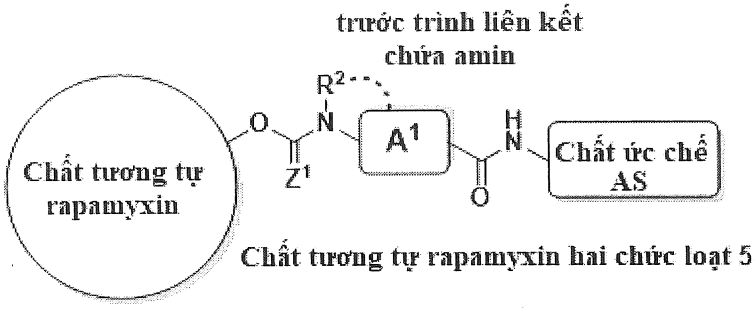
Sơ đồ 4. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 4



Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 5

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 5 được trình bày trong Sơ đồ 5 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, amin trước trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1– C6 alkyl và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 5. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 5

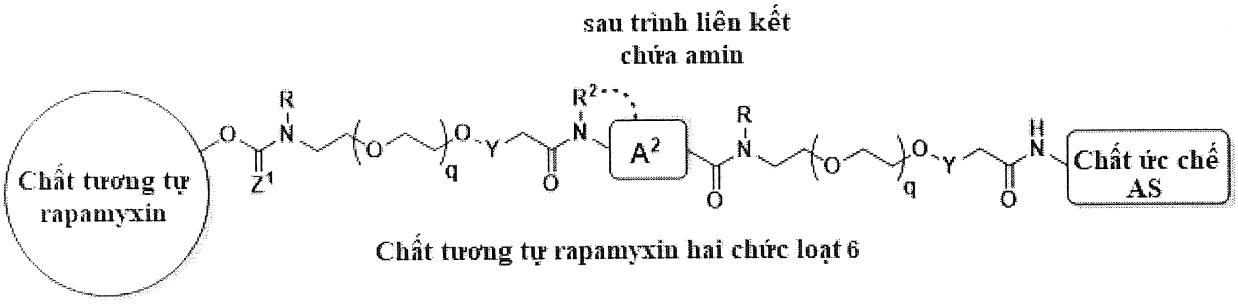


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 5

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 6

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 6 được trình bày trong Sơ đồ 6 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Các amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 6. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt nối tiếp 6.

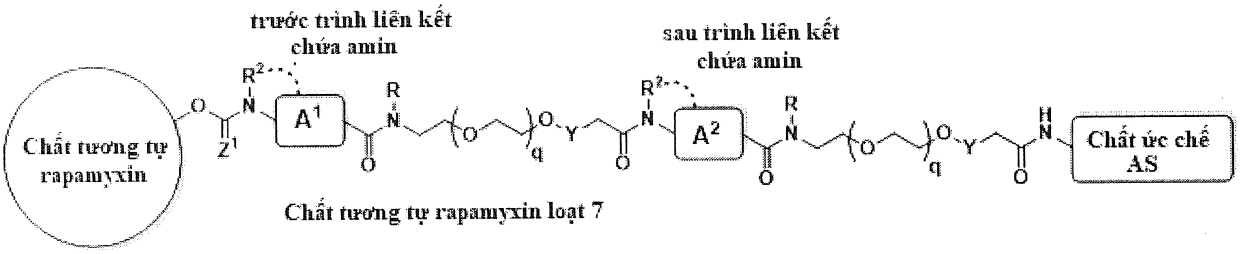


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 6

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 7

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 7 được trình bày trong Sơ đồ 7 bên dưới. Đối với những loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Mỗi trong số các amin trước và sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 7. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 7

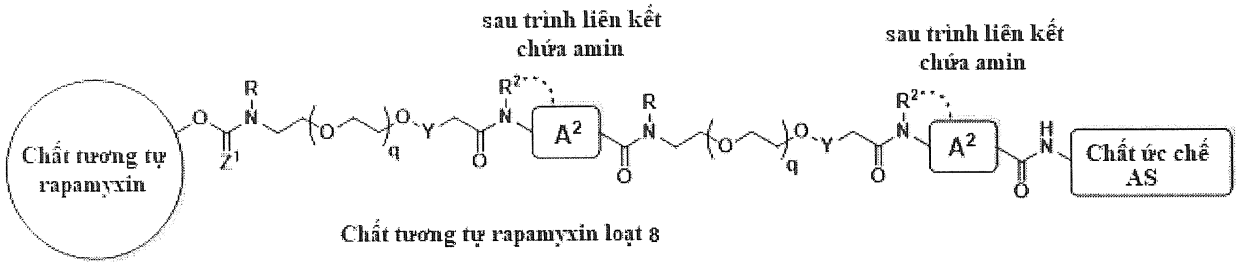


Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 8

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 8 được trình bày trong Sơ đồ 8 bên dưới. Đối với những loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I, Ia, Ib, Ic, II hoặc IIb), bao gồm các

biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt tính mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 8. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 8



Dược phẩm

Một khía cạnh khác cung cấp dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, có thể được đưa vào một lượng hiệu quả trong trị liệu.

Việc sử dụng các hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ có thể được thực hiện thông qua bất kỳ phương thức sử dụng nào đối với các tác nhân điều trị. Các phương thức này có thể bao gồm sử dụng toàn thân hoặc cục bộ như đường uống, đường mũi, đường tiêm, thẩm thấu qua da, dưới da, âm đạo, qua khoang miệng, trực tràng, tại chỗ, trong khoang hoặc nội sọ.

Theo một số phương án nhất định, việc sử dụng có thể bao gồm dùng đường uống, dùng dưới dạng thuốc đạn, tiếp xúc tại chỗ, tiêm tĩnh mạch, tiêm, tiêm trong phúc mạc, tiêm bắp, tiêm trong bụng, trong khoang, nội sọ, tiêm trong mũi hoặc tiêm dưới da hoặc cấy thiết bị phóng thích chậm, ví dụ, một máy bơm thẩm thấu nhỏ, cho

một đối tượng. Sử dụng có thể bằng bất kỳ đường nào, bao gồm cả đường tiêm và qua niêm mạc (ví dụ: lợi, dưới lưỡi, vòm miệng, lợi, mũi, âm đạo, trực tràng hoặc qua da). Sử dụng đường tiêm bao gồm, ví dụ, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, trong tiểu động mạch, trong da, dưới da, trong phúc mạc, trong não thất và nội sọ. Các phương thức phân phối khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng các công thức liposom, truyền tĩnh mạch, các miếng dán thẩm thấu qua da, v.v. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được phân phối qua da, theo đường dùng tại chỗ, được bào chế dưới dạng que bôi, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, gel, kem, thuốc mỡ, bột nhão, thạch, sơn, bột và bình xịt. Các chế phẩm uống bao gồm viên nén, thuốc viên, bột, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, viên ngậm, viên nén, gel, xi-rô, hỗn dịch, v.v., thích hợp cho bệnh nhân uống. Các chế phẩm ở dạng rắn bao gồm bột, viên nén, thuốc viên, viên nang, viên nén, thuốc đạn và hạt phân tán. Các chế phẩm ở dạng lỏng bao gồm dung dịch, hỗn dịch và nhũ tương, ví dụ, nước hoặc dung dịch nước/propylen glycol. Các chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm thêm các thành phần để cung cấp sự phóng thích bền vững và/hoặc sự thoải mái. Các thành phần này bao gồm các polyme giống màng nhầy dạng anion có trọng lượng phân tử cao, polysacarit tạo gel và chất nền mang thuốc được phân chia mịn. Các thành phần này được thảo luận chi tiết hơn trong bằng sáng chế U.S. Số 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; và 4,861,760. Toàn bộ nội dung của các bằng sáng chế này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ cho mọi mục đích. Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được phân phối dưới dạng vi cầu để giải phóng chậm trong cơ thể. Ví dụ, vi cầu có thể được sử dụng bằng cách tiêm trong da các vi cầu chứa thuốc, vi cầu này giải phóng từ từ dưới da (xem Rao, J. Biomater Set Polym. Ed. 7: 623-645, 1995; dưới dạng công thức gel có thể phân hủy sinh học và tiêm được (xem, ví dụ: , Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995); hoặc, ở dạng vi cầu để uống (xem, ví dụ, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997). Theo một phương án khác, các công thức trong số các chế phẩm theo sáng chế có thể được phân phối bằng cách sử dụng các liposome hợp nhất với màng tế bào hoặc được nhập bào, tức là, bằng cách sử dụng các phối tử thụ thể gắn với

liposome, liên kết với các thụ thể protein màng bề mặt của tế bào dẫn đến hiện tượng nhập bào. Bằng cách sử dụng liposome, đặc biệt ở nơi bề mặt liposome mang các phối tử thụ thể đặc hiệu cho tế bào đích, hoặc được hướng ưu tiên đến một cơ quan cụ thể, người ta có thể tập trung phân phối các chế phẩm theo sáng chế vào các tế bào đích *in vivo*. (Xem, ví dụ, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576 -1587, 1989). Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được phân phối dưới dạng các hạt nano.

Tùy thuộc vào phương thức sử dụng dự kiến, các hợp chất hoặc dược phẩm được bộc lộ có thể ở dạng liều rắn, bán rắn hoặc lỏng, chẳng hạn như, ví dụ, thuốc tiêm, viên nén, thuốc đạn, thuốc viên, viên nang giải phóng theo thời gian, thuốc luyện đan, cồn thuốc, nhũ tương, xi-rô, bột, chất lỏng, hỗn dịch, hoặc chất tương tự, đôi khi theo liều lượng đơn vị và phù hợp với dùng dược phẩm thông thường. Tương tự như vậy, chúng cũng có thể được sử dụng ở dạng tiêm tĩnh mạch (cả tiêm bolus và tiêm truyền), trong màng bụng, trong khoang, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, và tất cả đều sử dụng các dạng đã được các chuyên gia trong lĩnh vực dược biết đến rộng rãi.

Dược phẩm minh họa là viên nén và viên nang gelatin chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng, chẳng hạn như a) chất pha loãng, ví dụ, nước tinh khiết, dầu triglyxerit, chẳng hạn như dầu thực vật được hydro hóa hoặc hydro hóa một phần, hoặc hỗn hợp của chúng, dầu ngô, dầu ô liu, dầu hướng dương, dầu rum, dầu cá, chẳng hạn như EPA hoặc DHA, hoặc este hoặc triglyxerit hoặc hỗn hợp của chúng, axit béo omega-3 hoặc các dẫn xuất của chúng, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, natri, sacarin, glucoza và/hoặc glyxin; b) chất bôi trơn, ví dụ, silic dioxit, talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó, natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và/hoặc polyetylen glycol; cho các viên nén; c) chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri cacboxymetylxenluloza, magie cacbonat,

đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như keo, tragacanth hoặc natri alginat, sáp và/hoặc polyvinylpyrolidon, nếu muốn; d) chất phân huỷ, ví dụ, tinh bột, thạch, metyl xenluloza, bentonit, gôm xanthan, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi bọt; e) chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo vị và chất tạo ngọt; f) chất nhũ hóa hoặc chất phân tán, chẳng hạn như Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamin E TGPS hoặc chất nhũ hóa được chấp nhận khác; và/hoặc g) chất tăng cường sự hấp thụ hợp chất theo sáng chế như xyclodextrin, hydroxypropyl-xyclodextrin, PEG400, PEG200.

Dược phẩm dạng lỏng, đặc biệt là thuốc tiêm, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách hòa tan, phân tán, v.v. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ được hòa tan trong hoặc trộn với dung môi dược dụng như, ví dụ, nước, dung dịch muối, dung dịch nước dextroza, glyxerin, etanol, và các chất tương tự, để tạo thành dung dịch hoặc hỗn dịch đẳng trương có thể tiêm. Các protein như albumin, các hạt chylomicron, hoặc các protein huyết thanh có thể được sử dụng để hòa tan các hợp chất được bộc lộ.

Các hợp chất được bộc lộ cũng có thể được bào chế dưới dạng thuốc đạn có thể được điều chế từ nhũ tương hoặc huyền phù béo; sử dụng polyalkylen glycol như propylen glycol làm chất mang.

Các hợp chất được bộc lộ cũng có thể được sử dụng dưới dạng hệ thống phân phối liposome, chẳng hạn như liposome một lớp loại nhỏ, liposome một lớp loại to và liposome nhiều lớp. Liposome có thể được hình thành từ nhiều loại phospholipit, chứa cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcolin. Theo một số phương án, màng chứa các thành phần lipit được hydrat hóa bằng dung dịch nước của thuốc thành dạng lớp lipit bao bọc thuốc, như được mô tả ví dụ trong bằng sáng chế U.S. Số 5,262,564, nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách tham chiếu.

Các hợp chất được bộc lộ cũng có thể được phân phối bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng làm chất mang riêng lẻ mà các hợp chất được bộc lộ được ghép nối với nhau. Các hợp chất được bộc lộ cũng có thể được kết hợp với các polyme

hòa tan làm chất mang thuốc có thể nhắm mục tiêu. Các polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrolidon, copolyme pyran, polyhydroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetylaspanamitphenol, hoặc polyetylenoxidepolysin được thay thế bằng các gốc palmitoyl. Hơn nữa, các hợp chất được bộc lộ có thể được kết hợp với một nhóm polyme phân hủy sinh học hữu ích trong việc đạt được sự phóng thích có kiểm soát của thuốc, ví dụ, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat và các copolyme dạng khối liên kết chéo hoặc lưỡng tính của hydrogel. Theo một phương án, các hợp chất được bộc lộ không được liên kết cộng hóa trị với polyme, ví dụ, polyme của axit polycacboxylic, hoặc polyacrylat.

Việc dùng đường tiêm thường được sử dụng để tiêm và truyền dưới da, trong bắp hoặc trong tĩnh mạch. Thuốc tiêm có thể được bào chế ở dạng thông thường, ở dạng dung dịch hoặc huyền phù lỏng hoặc dạng rắn thích hợp để hòa tan trong chất lỏng trước khi tiêm.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, theo sáng chế và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng còn có thể bao gồm tá dược, chất pha loãng hoặc chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm có thể được điều chế theo các phương pháp trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, tương ứng và các dược phẩm này có thể chứa từ khoảng 0,1% đến khoảng 99%, từ khoảng 5% đến khoảng 90%, hoặc từ khoảng 1% đến khoảng 20% hợp chất được bộc lộ tính theo trọng lượng hoặc thể tích.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với nhau, với các chất hoạt tính khác được biết là hữu ích trong điều trị ung thư, bệnh tự miễn dịch, bệnh viêm, bệnh chuyển hóa, bệnh thoái hóa thần kinh, nhiễm nấm hoặc thải bỏ cấy ghép hoặc với các chất bổ trợ có thể không hiệu quả khi đứng riêng lẻ, nhưng có thể góp phần vào hiệu quả của chất hoạt tính. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được

sử dụng kết hợp với các chất hoạt tính khác được biết đến là chất kéo dài tuổi thọ hoặc chất chống lão hóa.

Theo các phương án của dược phẩm, dược phẩm có thể bao gồm chất thứ hai (ví dụ, chất điều trị). Theo các phương án của dược phẩm, dược phẩm có thể bao gồm chất thứ hai (ví dụ, chất điều trị) với lượng hữu hiệu về mặt điều trị. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất chống ung thư. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất điều trị miễn dịch. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất miễn dịch ung thư. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất chống bệnh tự miễn dịch. Theo các phương án, chất thứ hai là chất chống bệnh viêm. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất chống bệnh thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất chống bệnh chuyển hóa. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất chống bệnh tim mạch. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất chống lão hóa. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất kéo dài tuổi thọ. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất để điều trị hoặc ngăn ngừa thải bỏ cấy ghép. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm nấm. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất ức chế hệ thống miễn dịch. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú vị trí hoạt tính. Theo một số phương án, chất thứ hai là rapamyxin. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất tương tự rapamyxin. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất ức chế con đường mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất ức chế CDK4/6; chất ức chế chống PD1/PD-L1, PI3K; hoặc chất ức chế Ras.

"Chất chống ung thư" hoặc "thuốc chống ung thư" được sử dụng theo đúng nghĩa thông thường của nó và dùng để chỉ chế phẩm (ví dụ: hợp chất, thuốc, chất đối vận, chất ức chế, chất điều biến) có đặc tính chống ung thư hoặc khả năng ức chế sự phát triển hoặc tăng sinh của các tế bào. Theo một số phương án, chất chống ung thư

là thuốc hóa học trị liệu. Theo một số phương án, chất chống ung thư là chất được FDA hoặc cơ quan quản lý tương tự của một quốc gia không phải Hoa Kỳ chấp thuận để điều trị ung thư. Ví dụ về các chất chống ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn là, rapamyxin, chất tương tự rapamyxin, bevacizumab, PP242, ΓN 128, MLN0128, chất chống nội tiết tố androgen (ví dụ: Casodex, Flutamit, MDV3100 hoặc ARN-509), MEK (ví dụ: MEK1, MEK2 hoặc MEK1 và MEK2), chất ức chế (ví dụ: XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib/AZD6244, GSK1 120212/trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK- 733, PD318088, AS703026, BAY 869766), chất alkyl hóa (ví dụ: xyclophosphamit, ifosfamit, clorambucil, busulfan, melphalan, mecloretamin, uramustin, thiotepa, nitrosourea, mù tạc nitơ (ví dụ, mecloroetamin, xyclophosphamit, clorambucil, meiphalan), etylenimin và metylmelamin (ví dụ, hexametlymelamin, thiotepa), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosourea (ví dụ, carmustine, lomusitne, semustine, streptozocin), triazen (decarbazine)), chất chống chuyển hóa (ví dụ, 5-azathioprine, axit folinic, capecitabine, fludarabine, gemcitabine, pemetrexed, raltitrexed, chất tương tự axit folic (ví dụ, metotrexat), chất tương tự pyrimidin (ví dụ, florouraxil, floxouridin, Cytarabine), chất tương tự purine (ví dụ, mercaptopurine, thioguanine, pentostatin), v.v.), alkaloit thực vật (ví dụ, vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindesine, podophyllotoxin, paclitaxel, docetaxel, v.v.), chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, irinotecan, topotecan, amsacrine, etoposide (VP 16), etoposide phosphat, teniposide, v.v.), kháng sinh chống u (ví dụ, doxorubixin, adriamyxin, daunorubixin, epirubixin, actinomyxin, bleomyxin, mitomyxin, mitoxantrone, plicamyxin, v.v.), các hợp chất gốc platin (ví dụ cisplatin, oxaloplatin, cacboplatin), antraxendion (ví dụ, mitoxantrone), ure được thế (ví dụ, hydroxyure), dẫn xuất của metyl hydrazin (ví dụ, procacbazin), chất ức chế vỏ thượng thận (ví dụ, mitotane, aminoglutethimit), epipodophyllotoxins (ví dụ, etoposide), thuốc kháng sinh (ví dụ, daunorubixin, doxorubixin, bleomyxin), các enzym (ví dụ, L-asparaginaza), chất ức chế tín hiệu protein kinaza hoạt hóa mitogen (ví dụ U0126, PD98059, PD184352, PD0325901,

ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, hoặc LY294002), chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú, kháng thể (ví dụ, rituxan), 5-aza-2'-deoxyxytidin, doxorubixin, vincristin, etoposide, gemxitabine, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamyxin, 17-N-Alylamino-17-Demetoxygeldanamyxin (17-AAG), bortezomib, trastuzumab, anastrozol; chất ức chế hình thành mạch; chất đối kháng androgen, chất đối kháng estrogen; antisense oligonucleotit; bộ điều biến gen apoptosis; bộ điều chỉnh apoptosis; arginin deaminaza; chất đối vận BCR/ABL; dẫn xuất beta lactam; chất ức chế bFGF; bicalutamit; dẫn xuất camptothexin; chất ức chế cazein kinaza (ICOS); chất tương tự clomifen; cytarabine dacliximab; dexamethasone; chất chủ vận estrogen; chất đối vận estrogen; etanidazol; etoposide phosphat; exemestane; fadrozol; finasteride; fludarabine; florodaunorunicin hydroclorua; gadolini texaphyrin; gali nitrat; chất ức chế gelatinaza; gemcitabine; chất ức chế glutathione; hepsulfam; peptit của chất kích thích miễn dịch; chất ức chế thụ thể của yếu tố 1 tăng trưởng giống insulin; chất chủ vận interferon; các interferon; các interleukin; letrozol; yếu tố ức chế bệnh bạch cầu; bạch cầu alpha interferon; leuprolide+estrogen+progesterone; leuprorelin; chất ức chế matrilysin; chất ức chế của khung metalloproteinaza; chất ức chế MIF; mifepristone; ARN sợi kép không trùng khớp; kháng thể đơn dòng; chiết xuất từ thành tế bào mycobacterial; chất điều chế oxit nitric; oxaliplatin; panomifen; pentrozol; chất ức chế phosphataza; chất ức chế hoạt hóa plasminogen; phức hợp bạch kim; hợp chất bạch kim; prednisone; chất ức chế proteasome; chất điều biến miễn dịch của protein gốc A; chất ức chế protein kinaza C; chất ức chế protein tyrosin phosphataza; chất ức chế purine nucleosit phosphorylaza; chất ức chế ras farnesyl protein transferaza; chất ức chế ras; chất ức chế ras-GAP; ribozym; chất ức chế chuyển giao tín hiệu; chất điều biến chuyển giao tín hiệu; protein liên kết kháng nguyên chuỗi đơn; chất ức chế tế bào gốc; chất ức chế phân chia tế bào gốc; chất ức chế stromelysin; glycosaminoglycans tổng hợp; tamoxifen methiodua; chất ức chế telomeraza; hoocmon kích thích tuyến giáp; chất ức chế dịch mã; chất ức chế tyrosin

kinaza; chất đối vận thụ thể urokinaza; steroid (ví dụ, dexamethasone), finasterit, chất ức chế aromataza, chất chủ vận hoocmon giải phóng gonadotropin (GnRH) như goserelin hoặc leuprolide, adrenocorticosteroid (ví dụ, prednisone), progestin (ví dụ, hydroxyprogesterone caproate, megestrol axetat, medroxyprogesterone axetat), estrogen (ví dụ, diethlystilbestrol, ethinyl estradiol), chất đối kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen), androgen (ví dụ, testosterone propionat, fluoxymesterone), chất đối kháng androgen (ví dụ, flutamit), chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisole, interleukin-2, alpha-interferon, v.v.), kháng thể đơn dòng (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng-CD20, kháng-HER2, kháng-CD52, kháng-HLA-DR, và kháng-VEGF), độc tố miễn dịch (ví dụ, thể liên hợp của kháng thể đơn dòng kháng CD33-calicheamixin, thể liên hợp của kháng thể đơn dòng kháng CD22-pseudomonas ngoại độc tố, v.v.), liệu pháp miễn dịch vô tuyến (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được liên hợp với $^{U\ 1}$ln, ^{90}Y, hoặc ^{131}I, v.v.), triptolide, homoharringtonine, dactinomyxin, doxorubixin, epirubixin, topotecan, itraconazol, vindesine, cerivastatin, vincristine, deoxyadenosine, sertraline, pitavastatin, irinotecan, clofazimine, 5-nonyloxytryptamin, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, chất ức chế EGFR, điều trị hoặc liệu pháp (EGFR) nhắm đích của thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì (ví dụ gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbitux™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetyl erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, pyrolo benzodiazepine (ví dụ tomaymyxin), carboplatin, CC-1065 và các chất tương tự CC-1065 bao gồm các amino-CBI, mù tạc nitơ (như clorambucil và melphalan), dolastatin và chất tương tự dolastatin (gồm auristatin: ví dụ monometyl auristatin E), thuốc kháng sinh antraxyclin (như doxorubixin, daunorubixin, v.v.), duocarmyxin và

chất tương tự duocarmyxin, enediyne (như neocarzinostatin và calicheamicins), dẫn xuất leptomyxin, maytansinoid và chất tương tự maytansinoid (ví dụ mertansine), methotrexate, mitomyxin C, taxoid, vinca alkaloid (như vinblastine và vincristine), epothilone (ví dụ epothilone B), camptothexin và các chất tương tự topotecan và irinotecan lâm sàng của nó, ΓNK128, PP242, PP121, MLN0128, AZD8055, AZD2014, VP-BEZ235, BGT226, SFl 126, Torin 1, Torin 2, WYE 687, muối WYE 687 (ví dụ, hydroclorua), PF04691502, PI- 103, CC-223, OSI-027, XL388, KU-0063794, GDC-0349, PKI-587, rapamyxin, deforolimus (AP23573, MK-8669, ridaforolimus), temsirolimus (CCI-779), ABT478, everolimus (RAD001) hoặc các chất tương tự.

Mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú và các phương pháp điều trị

Thuật ngữ "mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú" dùng để chỉ protein "mục tiêu cơ học của rapamyxin (serine/threonin kinaza)" hoặc "mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú". Thuật ngữ "mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú" có thể đề cập đến trình tự nucleotit hoặc trình tự protein của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở người (ví dụ: Entrez 2475, Uniprot P42345, RefSeq NM_004958 hoặc RefSeq NP_004949) (SEQ ID NO: 1). Thuật ngữ "mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú" có thể bao gồm cả dạng tự nhiên của trình tự nucleotit hoặc protein cũng như bất kỳ thể đột biến nào của chúng. Theo một số phương án, "mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú" là mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú dạng tự nhiên. Theo một số phương án, "mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú" là một hoặc nhiều dạng đột biến. Thuật ngữ "mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú" XYZ có thể dùng để chỉ trình tự nucleotit hoặc protein của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú dạng đột biến, trong đó axit amin được đánh số Y của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú thường có axit amin X ở dạng tự nhiên, thay vào đó có axit amin Z ở thể đột biến. Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở người. Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có trình tự nucleotit tương ứng với số tham

chiếu GL206725550 (SEQ ID NO: 2). Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có trình tự nucleotit tương ứng với RefSeq NM_004958.3 (SEQ ID NO: 2). Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có trình tự protein tương ứng với số tham chiếu GL4826730 (SEQ ID NO: 1). Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có trình tự protein tương ứng với RefSeq NP_004949.1 (SEQ ID NO: 1). Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có trình tự axit amin sau:

MLGTGPAAATTAATTSSNVSVLQQFASGLKSRNEETRAKAAKELQHYVT
MELREMSQEESTRFYDQLNHHIFELVSSSDANERKGGILAIASLIGVEGGNA
TRIGRFANYLRNLLPSNDPWMEMASKAIGRLAMAGDTFTAEYVEFEVKRA
LEWLGADRNEGRRHAAVLVLRELAISVPTFFFQQVQPFFDNIFVAVWDPK
QAIREGAVAALRACLILTTQREPKEMQKPQWYRHTFEEAEKGFDETLAKE
KGMNRDDRIHGALLILNELVRISSMEGERLREEMEEITQQQLVHDKYCKDL
MGFGTKPRHITPFTSFQAVQPQQSNALVGLLGYSSHQGLMGFGTSPSPAKS
TLVESRCCRDLMEEKFDQVCQWVLKCRNSKNSLIQMTILNLLPRLAAFRPS
AFTDTQYLQDTMNHVLSCVKKEKERTAAFQALGLLSVAVRSEFKVYLPRV
LDIIRAALPPKDFAHKRQKAMQVDATVFTCISMLARAMGPGIQQDIKELLE
PMLAVGLSPALTAVLYDLSRQIPQLKKDIQDGLLKMLSLVLMHKPLRHPG
MPKGLAHQLASPGLTTLPEASDVGSITLALRTLGSFEFEGHSLTQFVRHCAD
HFLNSEHKEIRMEAARTCSRLLTPSIHLISGHAHVVSQTAVQVVADVLSKLL
WGITDPDPDIRYCVLASLDERFDAHLAQAENLQALFVALNDQVFEIRELAI
CTVGRLSSMNPAFVMPFLRKMLIQILTELEHSGIGRIKEQSARMLGHLVSNA
PRLIRPYMEPILKALILKLKDPDPDPNPGVINNVLATIGELAQVSGLEMRKW
VDELFIIIMDMLQDSSLLAKRQVALWTLGQLVASTGYVVEPYRKYPTLLEV
LLNFLKTEQNQGTRREAIRVLGLLGALDPYKHKVNIGMIDQSRDASAVSLS
ESKSSQDSSDYSTSEMLVNMGNLPLDEFYPAVSMVALMRIFRDQSLSHHHT
MVVQAITFIFKSLGLKCVQFLPQVMPTFLNVIRVCDGAIREFLFQQLGMLVS

FVKSHIRPYMDEIVTLMREFWVMNTSIQSTIILLIEQIVVALGGEFKLYLPQL
IPHMLRVFMHDNSPGRIVSIKLLAAIQLFGANLDDYLHLLLPPIVKLFDAPE
APLPSRKAALETVDRLTESLDFTDYASRIIHPIVRTLDQSPELRSTAMDTLSS
LVFQLGKKYQIFIPMVNKVLVRHRINHQRYDVLICRIVKGYTLADEEEDPLI
YQHRMLRSGQGDALASGPVETGPMKKLHVSTINLQKAWGAARRVSKDD
WLEWLRRLSLELLKDSSSPSLRSCWALAQAYNPMARDLFNAAFVSCWSEL
NEDQQDELIRSIELALTSQDIAEVTQTLLNLAEFMEHSDKGPLPLRDDNGIV
LLGERAAKCRAYAKALHYKELEFQKGPTPAILESLISINNKLQQPEAAAGV
LEYAMKHFGELEIQATWYEKLHEWEDALVAYDKKMDTNKDDPELMLGR
MRCLEALGEWGQLHQQCCEKWTLVNDETQAKMARMAAAAAWGLGQW
DSMEEYTCMIPRDTHDGAFYRAVLALHQDLFSLAQQCIDKARDLLDAELT
AMAGESYSRAYGAMVSCHMLSELEEVIQYKLVPERREIIRQIWWERLQGC
QRIVEDWQKILMVRSLVVSPHEDMRTWLKYASLCGKSGRLALAHKTLVLL
LGVDPSRQLDHPLPTVHPQVTYAYMKNMWKSARKIDAFQHMQHFVQTM
QQQAQHAIATEDQQHKQELHKLMARCFLKLGEWQLNLQGINESTIPKVLQ
YYSAATEHDRSWYKAWHAWAVMNFEAVLHYKHQNQARDEKKKLRHAS
GANITNATTAATTAATATTTASTEGSNSESEAESTENSPTPSPLQKKVTEDL
SKTLLMYTVPAVQGFFRSISLSRGNNLQDTLRVLTLWFDYGHWPDVNEAL
VEGVKAIQIDTWLQVIPQLIARIDTPRPLVGRLIHQLLTDIGRYHPQALIYPL
TVASKSTTTARHNAANKILKNMCEHSNTLVQQAMMVSEELIRVAILWHEM
WHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYG
RDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISKQLPQLTSLELQ
YVSPKLLMCRDLELAVPGTYDPNQPIIRIQSIAPSLQVITSKQRPRKLTLMGS
NGHEFVFLLKGHEDLRQDERVMQLFGLVNTLLANDPTSLRKNLSIQRYAVI
PLSTNSGLIGWVPHCDTLHALIRDYREKKKILLNIEHRIMLRMAPDYDHLTL
MQKVEVFEHAVNNTAGDDLAKLLWLKSPSSEVWFDRRTNYTRSLAVMS
MVGYILGLGDRHPSNLMLDRLSGKILHIDFGDCFEVAMTREKFPEKIPFRLT
RMLTNAMEVTGLDGNYRITCHTVMEVLREHKDSVMAVLEAFVYDPLLN

WRLMDTNTKGNKRSRTRTDSYSAGQSVEILDGVELGEPAHKKTGTTVPESI
HSFIGDGLVKPEALNKKAIQIINRVRDKLTGRDFSHDDTLDVPTQVELLIKQ
ATSHENLCQCYIGWCPFW

(SEQ ID NO: 1)

Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú dạng đột biến. Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú đột biến có liên quan đến bệnh không liên quan đến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú dạng tự nhiên. Theo các phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể bao gồm ít nhất một đột biến axit amin (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 đột biến, hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó) so với trình tự ở trên.

Thuật ngữ "mTORC1" đề cập đến phức hợp protein bao gồm mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú và Raptor (protein liên quan đến điều tiết của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú). mTORC1 cũng có thể bao gồm MLST8 (gây chết ở động vật có vú với SEC 13 protein 8), PRAS40 và/hoặc DEPTOR. mTORC1 có thể hoạt động như một cảm biến dinh dưỡng/năng lượng/oxy hóa khử và điều chỉnh quá trình tổng hợp protein. Thuật ngữ "con đường mTORC1" hoặc "con đường dẫn truyền tín hiệu mTORC1" có thể đề cập đến một con đường tế bào bao gồm mTORC1. Đường dẫn mTORC1 bao gồm các thành phần của đường dẫn ngược chiều và xuôi chiều từ mTORC1. Đường dẫn mTORC1 là một lộ trình tín hiệu được điều chỉnh bằng cách điều biến hoạt động mTORC1. Theo các phương án, con đường mTORC1 là con đường tín hiệu được điều chỉnh bằng cách điều biến hoạt động mTORC1 nhưng không bằng cách điều biến hoạt động mTORC2. Theo các phương án, con đường mTORC1 là con đường tín hiệu được điều chỉnh ở mức độ lớn hơn

bằng cách điều biến hoạt động mTORC1 hơn là bằng cách điều biến hoạt động mTORC2.

Thuật ngữ "mTORC2" đề cập đến phức hợp protein bao gồm mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú và RICTOR (chất kèm không nhạy cảm với rapamyxin của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú). mTORC2 cũng có thể bao gồm GβL, mSIN1 (protein 1 tương tác với kinaza của protein kích hoạt căng thẳng ở động vật có vú), Protor 1/2, DEPTOR, TTI1 và/hoặc TEL2. mTORC2 có thể điều chỉnh sự trao đổi chất của tế bào và bộ khung tế bào. Thuật ngữ "con đường mTORC2" hoặc "con đường dẫn truyền tín hiệu mTORC2" có thể đề cập đến một con đường tế bào bao gồm mTORC2. Con đường mTORC2 bao gồm các thành phần của đường dẫn ngược chiều và xuôi chiều từ mTORC2. Lộ trình mTORC2 là một lộ trình tín hiệu được điều chỉnh bằng cách điều biến hoạt động mTORC2. Theo các phương án, con đường mTORC2 là con đường tín hiệu được điều chỉnh bằng cách điều biến hoạt động mTORC2 nhưng không bằng cách điều biến hoạt động mTORC1. Theo các phương án, con đường mTORC2 là con đường tín hiệu được điều chỉnh ở mức độ lớn hơn bằng cách điều biến hoạt động mTORC2 hơn là bằng cách điều biến hoạt động mTORC1.

Thuật ngữ "rapamyxin" hoặc "sirolimus" dùng để chỉ một loại macrolid (kháng sinh phổ rộng) do vi khuẩn Streptomyces hygroscopicus tạo ra. Rapamyxin có thể ngăn chặn sự hoạt hóa của tế bào T và tế bào B. Rapamyxin có tên IUPAC (3*S*,6*R*,7E,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15E,17E,19E,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-metoxyxyclohexyl]-1-metyletyl]-10,21-dimetoxy-6,8,12,14,20,26-hexametyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]-oxaazaxyclohentriacontin-1,5,ll,28,29(4H,6H,31H)-penton. Rapamyxin có số CAS 53123-88-9. Rapamyxin có thể được sản xuất tổng hợp (ví dụ, bằng tổng hợp hóa

học) hoặc thông qua việc sử dụng phương pháp sản xuất không bao gồm việc sử dụng *Streptomyces hygroscopicus*.

"Chất tương tự" được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó trong hóa học và sinh học và dùng để chỉ một hợp chất hóa học có cấu trúc tương tự với một hợp chất khác (tức là, còn được gọi là hợp chất "đối chứng") nhưng khác về thành phần, ví dụ: trong sự thay thế một nguyên tử bằng một nguyên tử của một nguyên tố khác, hoặc trong sự có mặt của một nhóm chức cụ thể, hoặc sự thay thế một nhóm chức bởi một nhóm chức khác, hoặc hóa học lập thể tuyệt đối của một hoặc nhiều tâm bất đối xứng của hợp chất tham chiếu, bao gồm các đồng phân của chúng.

Thuật ngữ "chất tương tự rapamyxin" hoặc "chất tương tự rapamyxin (rapalog)" dùng để chỉ một chất tương tự hoặc dẫn xuất (ví dụ: tiền chất) của rapamyxin.

Thuật ngữ "chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở vị trí hoạt tính" và "giống ATP" đề cập đến một hợp chất ức chế hoạt tính của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ: hoạt tính của kinaza) và liên kết với vị trí hoạt tính của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ: vị trí liên kết ATP, xếp chồng với vị trí liên kết ATP, ngăn chặn sự truy cập của ATP vào vị trí liên kết ATP của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú). Ví dụ về chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở vị trí hoạt tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ΓNK128, PP242, PP121, MLN0128, AZD8055, AZD2014, NVP-BEZ235, BGT226, SF1126, Torin 1, Torin 2, WYE 687, muối WYE 687 (ví dụ, hydroclorua), PF04691502, PI-103, CC-223, OSI-027, XL388, KU-0063794, GDC-0349, và PKI-587. Theo các phương án, chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở vị trí hoạt tính là asTORi. Theo một số phương án, "chất ức chế vị trí hoạt tính" có thể đề cập đến "chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở vị trí hoạt tính".

Thuật ngữ "FKBP" dùng để chỉ protein Peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza. Các ví dụ không giới hạn về FKBP, xem Cell Mol Life Sci. Tháng 9 năm 2013; 70(18):3243-75. Theo các phương án, "FKBP" có thể đề cập đến "FKBP-12" hoặc "FKBP 12" hoặc "FKBP1A." Theo các phương án, "FKBP" có thể đề cập đến protein ở người. Được bao gồm trong thuật ngữ "FKBP" là dạng tự nhiên và dạng đột biến của protein. Theo các phương án, "FKBP" có thể đề cập đến protein dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, "FKBP" có thể đề cập đến axit nucleic dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, FKBP là FKBP đột biến. Theo các phương án, FKBP đột biến có liên quan đến bệnh không liên quan đến FKBP dạng tự nhiên. Theo các phương án, FKBP bao gồm ít nhất một axit amin đột biến (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 , 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 thể đột biến, hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó) so với FKBP dạng tự nhiên.

Thuật ngữ "FKBP-12" hoặc "FKBP 12" hoặc "FKBP1A" có thể đề cập đến protein "Peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza FKBP1A." Theo các phương án, "FKBP-12" hoặc "FKBP 12" hoặc "FKBP1A" có thể đề cập đến protein ở người. Được bao gồm trong thuật ngữ "FKBP-12" hoặc "FKBP 12" hoặc "FKBP1A" là dạng tự nhiên và dạng đột biến của protein. Theo các phương án, "FKBP-12" hoặc "FKBP 12" hoặc "FKBP1A" có thể đề cập đến protein liên kết với Entrez Gene 2280, OMIM 186945, UniProt P62942 và/hoặc RefSeq (protein) NP_000792 (SEQ ID NO: 3). Theo các phương án, số tham chiếu ngay trên đây có thể đề cập đến protein và axit nucleic liên quan, được biết đến là ngày nộp đơn này. Theo các phương án, "FKBP-12" hoặc "FKBP 12" hoặc "FKBP 1 A" có thể đề cập đến protein dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, "FKBP-12" hoặc "FKBP 12" hoặc "FKBP1A" có thể đề cập đến axit nucleic dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, FKBP-12 là FKBP-12 đột biến. Theo các phương án, FKBP-12 đột biến có liên quan đến bệnh không liên quan đến FKBP-12 dạng tự nhiên. Theo các phương án, FKBP-12

có thể bao gồm ít nhất một axit amin đột biến (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14, 15, 16 , 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 thể đột biến, hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy đượccó thể lấy được trong đó) so với FKBP-12 dạng tự nhiên. Theo các phương án, FKBP-12 có trình tự protein tương ứng với số tham chiếu GI: 206725550. Theo các phương án, FKBP-12 có trình tự protein tương ứng với RefSeq NP_000792.1 (SEQ ID NO: 3).

Thuật ngữ "4E-BP1" hoặc "4EBP1" hoặc "EIF4EBP1" đề cập đến protein "Yếu tố khởi đầu dịch mã của sinh vật nhân thực với protein 1 liên kết 4E". Theo các phương án, "4E-BP1" hoặc "4EBP1" hoặc "EIF4EBP1" có thể đề cập đến protein ở người. Được bao gồm trong thuật ngữ "4E-BP1" hoặc "4EBP1" hoặc "EIF4EBP1" là dạng tự nhiên và dạng đột biến của protein. Theo các phương án, "4E-BP1" hoặc "4EBP1" hoặc "EIF4EBP1" có thể đề cập đến protein liên kết với Entrez Gene 1978, OMIM 602223, UniProt Q13541 và/hoặc RefSeq (protein) NP_004086 (SEQ ID NO: 4). Theo các phương án, số tham chiếu ngay trên đây có thể đề cập đến protein và axit nucleic liên quan, được biết đến là ngày nộp đơn này. Theo các phương án, "4E-BP " hoặc "4EBP1" hoặc "EIF4EBP1" có thể đề cập đến protein dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, "4E-BP1" hoặc "4EBP1" hoặc "EIF4EBP1" có thể đề cập đến axit nucleic dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, 4EBP1 là 4EBP1 đột biến. Theo các phương án, 4EBP1 đột biến có liên quan đến bệnh không liên quan đến 4EBP1 dạng tự nhiên. Theo các phương án, 4EBP1 có thể bao gồm ít nhất một axit amin đột biến (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 thể đột biến, hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó) so với 4EBP1 dạng tự nhiên. Theo các phương án, 4EBP1 có trình tự protein tương ứng với số tham chiếu GL4758258. Theo các phương án, 4EBP1 có trình tự protein tương ứng với RefSeq NP_004086.1 (SEQ ID NO: 4).

Thuật ngữ "Akt" đề cập đến protein kinaza đặc hiệu của serine/threonin liên quan đến các quá trình tế bào như chuyển hóa glucoza, apoptosis, tăng sinh và các chức năng khác, còn được gọi là "protein kinaza B" (PKB) hoặc "Akt1". Theo các phương án, "Akt" hoặc "AM" hoặc "PKB" có thể đề cập đến protein ở người. Được bao gồm trong thuật ngữ "Akt" hoặc "Akt1" hoặc "PKB" là dạng tự nhiên và dạng đột biến của protein. Theo các phương án, "Akt" hoặc "Akt1" hoặc "PKB" có thể đề cập đến protein liên kết với Entrez Gene 207, OMIM 164730, UniProt P31749 và/hoặc RefSeq (protein) NP_005154 (SEQ ID NO: 5). Theo các phương án, số tham chiếu ngay trên đây có thể đề cập đến protein và axit nucleic liên quan, được biết đến là ngày nộp đơn này. Theo các phương án, "Akt" hoặc "Akt1" hoặc "PKB" có thể đề cập đến protein dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, "Akt" hoặc "Akt1" hoặc "PKB" có thể đề cập đến axit nucleic dạng tự nhiên ở người. Theo các phương án, Akt là Akt đột biến. Theo các phương án, Akt đột biến có liên quan đến một bệnh không liên quan đến Akt dạng tự nhiên. Theo các phương án, Akt có thể bao gồm ít nhất một axit amin đột biến (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 thể đột biến, hoặc bất kỳ phạm vi nào có thể lấy được trong đó) so với Akt dạng tự nhiên. Theo các phương án, Akt có trình tự protein tương ứng với số tham chiếu GI: 62241011. Theo các phương án, Akt có trình tự protein tương ứng với RefSeq NP_005154.2 (SEQ ID NO: 5).

Sáng chế đưa ra phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được bộc lộ. Sáng chế đưa ra phương pháp ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật

có vú làm trung gian một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được bộc lộ. Sáng chế đưa ra phương pháp làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được bộc lộ.

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh ung thư hoặc bệnh qua trung gian miễn dịch. Theo một số phương án, ung thư được chọn từ các khối u não và mạch thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư trung biểu mô, ung thư bạch huyết, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư biểu mô thận, ung thư gan, ung thư buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư da, u ác tính, ung thư thần kinh, ung thư lá lách, ung thư tuyến tụy, rối loạn tăng sinh máu, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư âm hộ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dương vật, ung thư xương, cơ ung thư, ung thư mô mềm, ung thư ruột hoặc trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư bàng quang, ung thư ống mật, ung thư mắt, khối u mô đệm đường tiêu hóa và khối u nội tiết thần kinh. Theo một số phương án, rối loạn này là xơ gan. Theo một số phương án, bệnh qua trung gian miễn dịch được chọn từ sự đề kháng bằng cách cấy ghép tim, thận, gan, tủy sống, da, giác mạc, phổi, tuyến tụy, ruột thừa, chi, cơ, dây thần kinh, tá tràng, ruột non hoặc tế bào đảo tuỵ; các bệnh ghép đối với vật chủ do ghép tủy sống; viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, đa xơ cứng, nhược cơ, tiểu đường tuyp I, viêm màng bồ đào, viêm não tủy dị ứng và viêm cầu thận. Theo một số phương án, bệnh này là bệnh phức hợp xơ cứng củ (TSC). Theo một số phương án nhất định, căn bệnh này là khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (PNET), u lympho tế bào lớp phủ (MCL), ung thư đại trực tràng hoặc ung thư ruột (CRC), ung thư tử cung, ung thư

buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư đường tiết niệu hoặc ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được bộc lộ. Theo một số phương án, ung thư được chọn từ các khối u não và mạch thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư trung biểu mô, ung thư bạch huyết, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư biểu mô thận, ung thư gan, ung thư buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư da, u ác tính, ung thư thần kinh, ung thư lá lách, ung thư tuyến tụy, rối loạn tăng sinh máu, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư âm hộ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dương vật, ung thư xương, ung thư cơ, ung thư mô mềm, ung thư ruột hoặc trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư bàng quang, ung thư ống mật, ung thư mắt, khối u mô đệm đường tiêu hóa và khối u nội tiết thần kinh. Theo một số phương án, rối loạn này là xơ gan. Theo một số phương án, bệnh này là bệnh phức hợp xơ cứng củ (TSC). Theo một số phương án nhất định, căn bệnh này là khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (PNET), u lympho tế bào lớp phủ (MCL), ung thư đại trực tràng hoặc ung thư ruột (CRC), ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư đường tiết niệu hoặc ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Theo một số phương án nhất định, ung thư bao gồm ung thư ở người và ung thư biểu mô, ung thư biểu mô tuyến, u lympho, bệnh bạch cầu, v.v., bao gồm ung thư thể rắn và ung thư bạch huyết, thận, vú, phổi, bàng quang, ruột kết, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tuyến tụy, dạ dày, não, ung thư đầu và cổ, da, tử cung, tinh hoàn, u thần kinh đệm, thực quản và ung thư gan, bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư hạch bạch huyết, bao gồm ung thư nguyên bào lympho cấp tính B, u lympho không Hodgkin (ví dụ: u lympho Burkitt, Tế bào nhỏ và Tế bào lớn), ung thư hạch Hodgkin, bệnh bạch cầu (bao gồm AML, ALL và CML) hoặc đa u tủy. Theo một số

phương án, bệnh này là bệnh đa u tủy. Theo một số phương án, căn bệnh này là ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh này là bệnh ung thư vú thể ba âm tính.

Theo một số phương án, ung thư bao gồm ung thư, ung thư hoặc khối u ác tính được tìm thấy ở động vật có vú (ví dụ: người), bao gồm bệnh bạch cầu, ung thư biểu mô và sarcoma. Các bệnh ung thư ví dụ có thể được điều trị bằng hợp chất hoặc phương pháp được cung cấp ở đây bao gồm ung thư tuyến tiền liệt, tuyến giáp, hệ thống nội tiết, não, vú, cổ tử cung, ruột kết, đầu và cổ, gan, thận, phổi, phổi không tế bào nhỏ, u ác tính, u trung biểu mô, buồng trứng, sarcoma, dạ dày, tử cung, u nguyên bào tủy, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy. Các ví dụ khác có thể bao gồm, Bệnh Hodgkin, U lympho không Hodgkin, đa u tủy, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, ung thư buồng trứng, sarcoma cơ vân, tăng tiểu cầu chính, bệnh macroglobulinemia nguyên phát, u não nguyên phát, u tuyến tụy ác tính, ung thư vú, ung thư bàng quang ác tính, ung thư tiền ác tính tổn thương da, ung thư tinh hoàn, u lympho, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh, ung thư thực quản, ung thư đường sinh dục, tăng canxi máu ác tính, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vỏ thượng thận, u tuyến tụy nội tiết hoặc ngoại tiết, ung thư tuyến giáp thể tủy, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy, u ác tính, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể nhú, ung thư biểu mô tế bào gan, hoặc ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh bạch cầu. Thuật ngữ "bệnh bạch cầu" được dùng để chỉ các bệnh tiến triển, ác tính của các cơ quan tạo máu và thường được đặc trưng bởi sự tăng sinh và phát triển méo mó của bạch cầu và tiền chất của chúng trong máu và tủy xương. Bệnh bạch cầu thường được phân loại lâm sàng dựa trên (1) thời gian và đặc điểm của bệnh cấp tính hoặc mãn tính; (2) loại tế bào có liên quan; myeloid (dòng tủy), lymphoid (dòng bạch huyết), hoặc monocytic; và (3) tăng hoặc không tăng số lượng các tế bào dị thường trong bệnh bạch cầu máu hoặc bệnh bạch cầu (subleukemic). Các bệnh bạch cầu ví dụ có thể được điều trị bằng hợp chất hoặc phương pháp được cung cấp ở đây bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu

nonlymphocytic cấp tính, bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt cấp tính, bệnh bạch cầu hạt mãn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào T người lớn, bệnh bạch cầu aleukemia, bệnh bạch cầu cấp, bệnh bạch cầu cơ bản, bệnh bạch cầu tế bào blast, bệnh bạch cầu ở bò, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, bệnh bạch cầu cutis, bệnh bạch cầu phôi, bệnh bạch cầu ái toan, Bệnh bạch cầu tổng cộng, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh bạch cầu nguyên bào, bệnh bạch cầu nguyên bào máu, bệnh bạch cầu đơn bào, bệnh bạch cầu đơn bào cấp tính bệnh bạch cầu bạch cầu, bệnh bạch cầu bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu lympho, bệnh bạch cầu dòng lympho, bệnh bạch cầu lympho, bệnh bạch cầu tế bào lympho, bệnh bạch cầu tế bào mast, bệnh bạch cầu megakaryocyte, bệnh bạch cầu micromyeloblastic, bệnh bạch cầu đơn nhân, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh bạch cầu dòng tuỷ, bệnh bạch cầu Naegeli, bệnh bạch cầu tế bào huyết tương, đa u tủy, bệnh bạch cầu plasmacytic, bệnh bạch cầu nguyên bào nuôi, bệnh bạch cầu tế bào Rieder, bệnh bạch cầu Schilling, bệnh bạch cầu tế bào gốc, bệnh bạch cầu dòng máu hoặc bệnh bạch cầu tế bào không biệt hóa.

Theo một số phương án, bệnh này là sarcoma. Thuật ngữ "sarcoma" thường dùng để chỉ một khối u được tạo thành từ một chất giống như mô liên kết của phôi thai và thường bao gồm các tế bào được đóng gói chặt chẽ được nhúng trong một chất xơ hoặc chất đồng nhất. Các loại ung thư có thể được điều trị bằng hợp chất hoặc phương pháp được cung cấp trong tài liệu này bao gồm ung thư chondrosarcoma, fibrosarcoma, bạch huyết bào, melanosarcoma, myxosarcoma, xương, sarcoma Abemethy, sarcoma mỡ, sarcoma mỡ, sarcoma phần mềm phế nang, sarcoma xương mềm, sarcoma hình chùm, sarcoma u lục, ung thư dạ con, Sarcoma phôi thai, sarcoma khối u Wilms, sarcoma nội mạc tử cung, sarcoma mô đệm, sarcoma Ewing, sarcoma phát triển, sarcoma nguyên bào sợi, sarcoma tế bào khổng lồ, sarcoma bạch cầu hạt, sarcoma tế bào Hodgkin, sarcoma nguyên bào miễn dịch,

sarcoma đa sắc tố vô căn tế bào T, sarcoma Jensen, sarcoma Kaposi, sarcoma tế bào Kupffer, sarcoma mạch, sarcoma bạch cầu, sarcoma trung mô ác tính, sarcoma xương, sarcoma hồng cầu lưới, sarcoma Rous, sarcoma huyết thanh, sarcoma hoạt dịch, hoặc sarcoma trực tràng.

Theo một số phương án, bệnh này là u ác tính. Thuật ngữ "u ác tính" được dùng để chỉ một khối u phát sinh từ hệ thống tế bào hắc tố của da và các cơ quan khác. Các khối u ác tính có thể được điều trị bằng hợp chất hoặc phương pháp được cung cấp trong tài liệu này bao gồm, ví dụ: u hắc tố dạng acral-lilyinous, u hắc tố amelanotic, u ác tính vị thành niên lành tính, u hắc tố Cloudman, u hắc tố S91, hắc tố Harding-Passey, u hắc tố vị thành niên, u hắc tố lentigo maligna, u hắc tố ác tính, u hắc tố dạng nốt, u hắc tố dưới da, hoặc u hắc tố lan rộng bề mặt.

Theo một số phương án, bệnh này là ung thư biểu mô. Thuật ngữ "ung thư biểu mô" đề cập đến sự phát triển mới ác tính được tạo thành từ các tế bào biểu mô có xu hướng xâm nhập vào các mô xung quanh và làm phát sinh di căn. Các ung thư biểu mô điển hình có thể được điều trị bằng hợp chất hoặc phương pháp được cung cấp ở đây bao gồm, ví dụ: ung thư biểu mô tuyến giáp thể tuỷ, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tuỷ gia đình, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô nang tuyến, ung thư biểu mô nang tuyến, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô vỏ thượng thận, ung thư biểu mô phế nang, ung thư biểu mô tế bào phế nang, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô basocellulare, ung thư biểu mô đáy, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô phế nang, ung thư biểu mô tiểu phế quản, ung thư biểu mô phế quản, ung thư biểu mô não, ung thư biểu mô tế bào biểu mô, ung thư biểu mô dạng keo, ung thư biểu mô thể mặt sàng, ung thư biểu mô en cuirasse, ung thư biểu mô da, ung thư biểu mô hình trụ, ung thư biểu mô tế bào hình trụ, ung thư biểu mô ống tuyến vú, ung thư biểu mô cứng, ung thư biểu mô phôi thai, ung thư biểu mô não, ung thư biểu mô tuyến bã, ung thư biểu mô tuyến họng, ung thư biểu mô ngoại bào, ung thư biểu mô bên ngoài vết loét, ung thư biểu mô sợi xơ, ung thư

biểu mô dạng gelatin, ung thư biểu mô dạng gel, ung thư biểu mô, ung thư biểu mô tế bào khổng lồ, ung thư biểu mô gigantocellulare, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào hạt, ung thư biểu mô tóc, ung thư biểu mô hình cầu, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào nhanh, Ung thư biểu mô Krompecher, ung thư biểu mô tế bào Kulchitzky, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô dạng thấu kính, ung thư biểu mô lenticulare, ung thư biểu mô mỡ, ung thư biểu mô tế bào lympho, ung thư biểu mô tủy, ung thư biểu mô tủy, ung thư biểu mô tế bào hắc tố, ung thư biểu mô molle, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến ung thư biểu mô mucosum, ung thư biểu mô nhầy, ung thư biểu mô myxomatodes, ung thư biểu mô vòm họng, ung thư biểu mô tế bào yến mạch, ung thư biểu mô ossificans, ung thư biểu mô xương, ung thư biểu mô nhú, ung thư biểu mô chu vi, ung thư biểu mô xâm lấn, ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô mềm nhão, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô tế bào dự trữ, ung thư biểu mô sarcomatodes, ung thư biểu mô schneiderian, ung thư biểu mô scirrhous, ung thư biểu mô scroti, ung thư biểu mô tế bào hình nhẫn, ung thư biểu mô đơn giản, ung thư biểu mô tế bào nhỏ, ung thư biểu mô đơn độc, ung thư biểu mô tế bào hình cầu, ung thư biểu mô tế bào trục, ung thư biểu mô bọt biển, ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô vảy ung thư biểu mô, ung thư biểu mô telangiectaticum, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô ống, ung thư biểu mô dạng củ, ung thư biểu mô mụn cơm, hoặc ung thư biểu mô nhung mao.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh qua trung gian miễn dịch bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được sáng chế. Theo một số phương án, bệnh qua trung gian miễn dịch được chọn từ sự đề kháng bằng cách cấy ghép tim, thận, gan, tủy, da, giác mạc, phổi, tuyến tụy, ruột thừa, chi, cơ, dây thần kinh, tá tràng, ruột non hoặc tế bào đảo tuỵ; các bệnh ghép đối với vật chủ do ghép tủy sống; viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ

hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường loại I, viêm màng bồ đào, viêm não tủy dị ứng và viêm cầu thận.

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh tự miễn dịch. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh tự miễn dịch" đề cập đến một bệnh hoặc tình trạng trong đó hệ thống miễn dịch của đối tượng có phản ứng miễn dịch bất thường chống lại một chất thường không tạo ra phản ứng miễn dịch ở đối tượng khỏe mạnh. Ví dụ về các bệnh tự miễn có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm hoặc phương pháp được mô tả ở đây bao gồm Viêm cơ não lan tỏa cấp tính (ADEM), Viêm não xuất huyết hoại tử cấp tính, Bệnh Addison, Không có gammaglobulin trong máu, Chứng rụng tóc từng mảng, Amyloidosis, Viêm cột sống dính khớp, viêm thận chống GBM/ chống TBM, Hội chứng kháng phospholipid (APS), Phù mạch tự miễn, Thiếu máu bất sản tự miễn, Rối loạn tự miễn dịch tự miễn, Viêm gan tự miễn, Tăng lipid máu tự miễn, Suy giảm miễn dịch tự miễn, Bệnh tai trong tự miễn (AIED), Viêm cơ tim tự miễn, Viêm tuyến tụy tự miễn, Bệnh viêm tuyến tụy tự miễn Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (ATP), Bệnh tuyến giáp tự miễn, Mày đay tự miễn, Bệnh thần kinh trục hoặc thần kinh, Bệnh Balo, Bệnh Behcet, Bullous pemphigoid, Bệnh cơ tim, Bệnh Castleman, Bệnh Celiac, Bệnh Chagas, Hội chứng mệt mỏi mãn tính, Bệnh đa dây thần kinh khử men mãn tính (CIDP), Chr Viêm cơ xương đa ổ tái phát onic (CRMO), Hội chứng Churg - Strauss, Pemphigoid ở da/pemphigoid niêm mạc lành tính, Bệnh Crohn, Hội chứng Cogans, Bệnh ngưng kết lạnh, Block tim bẩm sinh, Viêm cơ tim do Coxsackie, Bệnh CREST, Bệnh viêm da hỗn hợp nặng, Bệnh viêm da cơ, Viêm da thần kinh Viêm cơ da, bệnh Devic (viêm màng não tủy), lupus đĩa đệm, hội chứng Dressier, Lạc nội mạc tử cung, Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, Viêm cân tăng bạch cầu ái toan, Ban đỏ hạch, Viêm não dị ứng thực nghiệm, Hội chứng Evans, Đau cơ xơ hóa, Viêm phế nang xơ, Viêm động mạch tế bào khổng lồ, Viêm động mạch tế bào khổng lồ viêm cơ tim, Viêm cầu thận, Hội chứng Goodpasture, Bệnh u hạt với viêm đa tuyến (GPA) (trước đây được gọi là Bệnh u hạt của Wegener), Bệnh Graves, Hội

chứng Guillain-Barre, Viêm não Hashimoto, Viêm tuyến giáp Hashimoto, Thiếu máu tán huyết, Henoch-Schonlein huyết khối xuất huyết, Bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu, Herpes ic ban xuất huyết (ITP), bệnh thận IgA, bệnh xơ cứng liên quan đến IgG4, lipoprotein điều hòa miễn dịch, Viêm cơ thể bao gồm, Viêm bàng quang kẽ, Viêm khớp vị thành niên, Bệnh tiểu đường vị thành niên (Tiểu đường tuyp 1), Viêm cơ vị thành niên, Hội chứng Kawasaki, Hội chứng Lambert-Eaton, Viêm mạch bạch cầu, Lichen planus, Lichen sclerosus, Ligneous kết mạc, Bệnh IgA tuyến tính (LAD), Lupus (SLE), Bệnh Lyme, mãn tính, bệnh Meniere, Viêm đa ống hiển vi, Bệnh mô liên kết hỗn hợp (MCTD), Loét Mooren, Bệnh Mucha-Habermann, Đa xơ cứng, Nhược cơ, Viêm cơ, Chứng ngủ rũ, Viêm dây thần kinh optica (Devic's), Giảm bạch cầu trung tính, Pemphigoid mắt cicatricial, Viêm dây thần kinh thị giác, Bệnh thấp khớp Palindromic, PANDAS (Rối loạn thần kinh tự miễn ở trẻ em Liên quan đến Streptococcus), Tiểu bạch cầu không co thắt, Palindrombin niệu hội chứng, hội chứng Parsonnage -Turner, Pars planitis (viêm màng bồ đào ngoại vi), Pemphigus, Ngoại vi n bệnh châu Âu, Viêm não tĩnh mạch, Thiếu máu ác tính, Hội chứng POEMS, Viêm đa nốt, Hội chứng đa tuyến tự miễn loại I, II và III, Đau đa cơ, Viêm đa cơ, Hội chứng nhồi máu cơ tim, Hội chứng sau phẫu thuật, Viêm da Progesterone, Bệnh vẩy nến đường mật nguyên phát, Xơ gan, Viêm xơ cứng đầu Viêm khớp vảy nến, Xơ phổi vô căn, Viêm da mủ, Bất sản hồng cầu đơn thuần, Hiện tượng Raynauds, Viêm khớp phản ứng, Loạn dưỡng giao cảm phản xạ, Hội chứng Reiter, Viêm đa màng đệm tái phát, Hội chứng chân không yên, Xơ sau phúc mạc, Sốt thấp, Viêm khớp dạng thấp, Sarcoidosis, Hội chứng Schmidt , Xơ cứng bì, Hội chứng Sjogren, Tự miễn nhiễm tinh trùng & tinh hoàn, Hội chứng người cứng, Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn bán cấp (SBE), Hội chứng Susac, Bệnh đáy mắt giao cảm, Viêm động mạch Takayasu, Viêm động mạch thái dương/Viêm động mạch tế bào khổng lồ, Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (TTP), Hội chứng Tolosa-Hunt, Ngang viêm tủy, Bệnh tiểu đường loại 1, Viêm loét đại tràng, Bệnh mô liên kết không biệt hóa

(UCTD), Viêm màng bồ đào, Viêm mạch, Bệnh da nổi mụn nước, Bạch tạng hoặc U hạt Wegener (tức là U hạt kèm theo viêm đa tuyến (GPA).

Sáng chế đề xuất phương pháp xử lý tình trạng liên quan đến tuổi bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được sáng chế. Theo một số phương án nhất định, tình trạng liên quan đến tuổi được chọn từ chứng suy nhược cơ, teo da, suy nhược cơ, teo não, xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, khí phế thũng phổi, loãng xương, viêm xương khớp, huyết áp cao, rối loạn cương dương, sa sút trí tuệ, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, đục thủy tinh thể, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, ung thư tuyến tiền liệt, đột quỵ, giảm tuổi thọ, suy giảm chức năng thận và mất thính lực do tuổi tác, khuyết tật vận động liên quan đến lão hóa (ví dụ: ốm yếu), suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ do tuổi tác, suy giảm trí nhớ, cứng gân, rối loạn chức năng tim như phì đại tim, rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương, suy giảm miễn dịch, ung thư, béo phì và tiểu đường.

Theo một số phương án, chế phẩm hoặc hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng liên quan đến sự lão hoá miễn dịch. Sự lão hoá miễn dịch có thể đề cập đến sự suy giảm chức năng miễn dịch dẫn đến suy giảm phản ứng miễn dịch, ví dụ, đối với bệnh ung thư, tiêm chủng, mầm bệnh truyền nhiễm, v.v. Nó liên quan đến cả khả năng của vật chủ để phản ứng với nhiễm trùng và sự phát triển của trí nhớ miễn dịch dài hạn, đặc biệt là bằng cách tiêm chủng. Sự thiếu hụt miễn dịch này phổ biến ở khắp nơi và được tìm thấy ở cả loài sống lâu và sống ngắn như là một hàm số của tuổi của chúng liên quan đến tuổi thọ chứ không phải theo thời gian. Nó được coi là một yếu tố góp phần chính làm tăng tần suất mắc bệnh và tử vong ở người cao tuổi. Sự lão hoá miễn dịch không phải là một hiện tượng suy giảm ngẫu nhiên, mà nó dường như lặp lại ngược lại một mô hình tiến hóa và hầu hết các thông số bị ảnh hưởng bởi sự lão hoá miễn dịch dường như nằm trong tầm kiểm soát di truyền. Sự lão hoá miễn dịch đôi khi cũng có thể được dự đoán là kết quả của thử thách liên tục

của việc tiếp xúc không thể tránh khỏi với nhiều loại kháng nguyên như vi rút và vi khuẩn. Lão hoá miễn dịch là một tình trạng đa yếu tố dẫn đến nhiều vấn đề sức khỏe nghiêm trọng về mặt bệnh lý, ví dụ, ở người già. Những thay đổi sinh học phụ thuộc vào tuổi tác như suy giảm tế bào gốc tạo máu, gia tăng tế bào lympho PD1+, suy giảm tổng số tế bào thực bào và tế bào NK và suy giảm miễn dịch dịch thể góp phần vào sự khởi đầu của quá trình lão hoá miễn dịch. Theo một khía cạnh, sự lão hoá miễn dịch có thể được đo lường ở một cá nhân bằng cách đo chiều dài của telomere trong các tế bào miễn dịch (Xem, ví dụ, patent Hoa Kỳ số 5,741,677). Sự lão hoá miễn dịch cũng có thể được xác định bằng cách ghi lại ở một cá nhân số lượng tế bào T CD4 và/hoặc CD8 nguyên thủy thấp hơn bình thường, số lượng tế bào T, số lượng tế bào T biểu hiện PD1, ví dụ, số lượng tế bào T âm tính PD-1 thấp hơn bình thường, hoặc phản ứng với tiêm chủng ở đối tượng lớn hơn hoặc bằng 65 tuổi. Theo một số phương án, điều hoà chọn lọc mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú của một số quần thể tế bào T nhất định có thể cải thiện hiệu quả của vắc xin trong dân số già và tăng cường hiệu quả của liệu pháp miễn dịch ung thư. Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị lão hoá miễn dịch bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được bộc lộ.

Theo một số phương án nhất định, bệnh có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm hoặc phương pháp được mô tả ở đây là từ chối ghép tạng hoặc mô (ví dụ: tim, phổi, tim phổi kết hợp, gan, thận, tuyến tụy, da hoặc giác mạc cấy ghép; bệnh ghép so với vật chủ), bệnh tái tạo, hội chứng Hamartoma (ví dụ: bệnh xơ cứng củ hoặc bệnh Cowden), Bệnh phổi đột lỗ, Viêm võng mạc sắc tố, viêm não tủy, đái tháo đường phụ thuộc insulin, lupus, viêm da cơ, viêm khớp, bệnh thấp khớp, Bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính kháng steroid, xơ hóa, xơ cứng bì, xơ phổi, xơ hóa thận, xơ nang, Tăng áp động mạch phổi, Đa xơ cứng, Hội chứng VHL, Phức hợp Carney, Bệnh đa polyp tuyến gia đình, Hội chứng đa polyp thiếu niên, Hội chứng Birt-Hogg-Duke, Bệnh cơ tim phì đại gia đình, hội chứng Wolf-Parkinson-White,

bệnh Parkinson, bệnh Huntingtin, bệnh Alzheimer, chứng sa sút trí tuệ do đột biến tau, Chứng mất điều hòa gai-tiểu nào loại 3, bệnh thần kinh vận động do đột biến SOD1, bệnh tích tụ lipofucin tế bào thần kinh/bệnh Batten (thoái hóa thần kinh ở trẻ em), thoái hóa điểm vàng ướt, thoái hóa điểm vàng khô, suy mòn cơ (teo, suy mòn), bệnh cơ (ví dụ: bệnh Danon), nhiễm khuẩn, nhiễm vi rút, M. tuberculosis, liên cầu nhóm A, HSV loại I, nhiễm HIV, U xơ thần kinh (ví dụ:. U sợi thần kinh loại 1), hoặc hội chứng Peutz-Jeghers.

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh thoái hóa thần kinh. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh thoái hóa thần kinh" đề cập đến một bệnh hoặc tình trạng trong đó chức năng của hệ thống thần kinh của đối tượng bị suy giảm. Ví dụ về các bệnh thoái hóa thần kinh có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm hoặc phương pháp được mô tả trong tài liệu này bao gồm bệnh Alexander, bệnh Alper, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng teo cơ bên, mất điều hòa giãn mạch, bệnh Batten (còn được gọi là bệnh Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), Bệnh não xốp ở bò (BSE), bệnh Canavan, hội chứng Cockayne, thoái hóa Corticobasal, bệnh Creutzfeldt-Jakob, sa sút trí tuệ phía trước, hội chứng Gerstmann-Straussler-Scheinker, bệnh Huntington, mất trí nhớ liên quan đến HIV, bệnh Kennedy, bệnh Krabbe, kuru, Lewy chứng sa sút trí tuệ cơ thể, bệnh Machado- Joseph (bệnh mất điều hòa Spinocerebellar loại 3), Bệnh đa xơ cứng, Bệnh teo đa hệ thống, Chứng ngủ rũ, Bệnh u xơ thần kinh, Bệnh Parkinson, Bệnh Pelizaeus-Merzbacher, Bệnh Pick, Bệnh xơ cứng rải rác bên chính, Bệnh Prion, Bệnh Refsum, Bệnh Sandhoff, Bệnh Schilder, Thoái hóa kết hợp bán cấp của tủy sống thứ phát sau Bệnh ác tính Thiếu máu, Tâm thần phân liệt, Mất điều hòa tiểu cầu (nhiều loại với các đặc điểm khác nhau), Bệnh teo cơ tủy sống, bệnh Steele-Richardson-Olszewski hoặc Tabes dorsalis.

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh chuyển hóa. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh chuyển hóa" dùng để chỉ một bệnh hoặc tình trạng trong đó quá trình trao đổi chất hoặc hệ thống trao đổi chất của đối tượng (ví dụ: chức năng lưu

trữ hoặc sử dụng năng lượng) bị suy giảm. Ví dụ về các bệnh chuyển hóa có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm hoặc phương pháp được mô tả ở đây bao gồm bệnh tiểu đường (ví dụ: tuyp I hoặc tuyp II), béo phì, hội chứng chuyển hóa hoặc bệnh ty thể (ví dụ: rối loạn chức năng của ty thể hoặc chức năng của ty thể không bình thường).

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh nấm. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh nấm" dùng để chỉ một bệnh hoặc tình trạng liên quan đến việc đối tượng bị nhiễm nấm. Ví dụ về các bệnh nấm có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm hoặc phương pháp được mô tả trong tài liệu này bao gồm nhiễm vi khuẩn Mucor, zygomycetes, Cryptococcus neoformans, Candida albicans, nấm men và Saccharomyces cerevisiae trong số những bệnh khác.

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh viêm. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh viêm" dùng để chỉ một bệnh hoặc tình trạng được đặc trưng bởi tình trạng viêm dị ứng (ví dụ: mức độ viêm tăng lên so với mức độ kiểm soát, chẳng hạn như một người khỏe mạnh không bị bệnh). Ví dụ về các bệnh viêm bao gồm chấn thương sọ não, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, viêm khớp vô căn ở trẻ vị thành niên, bệnh đa xơ cứng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi vị thành niên, bệnh tiểu đường tuyp 1, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não Hashimoto, Viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm cột sống dính khớp, bệnh vẩy nến, hội chứng Sjogren, viêm mạch, viêm cầu thận, viêm tuyến giáp miễn dịch tự động, bệnh Behcet, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh pemphigoid, bệnh sarcoid, bệnh ichthyosis, Graves mắt, bệnh bạch biến, bệnh viêm đường ruột, bệnh Addison, hen suyễn dị ứng, mụn trứng cá, bệnh celiac, viêm tuyến tiền liệt mãn tính, bệnh viêm ruột, bệnh viêm vùng chậu, chấn thương tái tưới máu, bệnh sarcoidosis, thải ghép, viêm bàng quang kẽ, xơ vữa động mạch và viêm da dị ứng.

Theo một số phương án, bệnh này là bệnh tim mạch. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh tim mạch" dùng để chỉ một bệnh hoặc tình trạng trong đó chức năng của hệ thống tim mạch của đối tượng bị suy giảm. Ví dụ về các bệnh tim mạch có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm hoặc phương pháp được mô tả ở đây bao gồm suy tim sung huyết; hội chứng rối loạn nhịp tim (ví dụ, nhịp tim nhanh kịch phát, chậm sau khi khử cực, nhịp nhanh thất, nhịp tim nhanh đột ngột, loạn nhịp do gắng sức, hội chứng QT dài, hoặc nhịp tim nhanh hai chiều); rối loạn huyết khối tắc mạch (ví dụ, rối loạn huyết khối tim mạch động mạch, rối loạn huyết khối tim mạch tĩnh mạch, hoặc rối loạn huyết khối tắc mạch trong các buồng tim); xơ vữa động mạch; sự phục hồi; bệnh động mạch ngoại vi; phẫu thuật ghép mạch vành; bệnh động mạch cảnh; viêm động mạch; viêm cơ tim; viêm tim mạch; viêm mạch máu; bệnh tim mạch vành (CHD); đau thắt ngực không ổn định (UA); đau thắt ngực chịu lửa không ổn định; đau thắt ngực ổn định (SA); đau thắt ngực ổn định mãn tính; hội chứng mạch vành cấp tính (ACS); nhồi máu cơ tim (lần đầu hoặc tái phát); nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI); nhồi máu cơ tim; nhồi máu cơ tim không sóng Q; nhồi máu cơ tim không STE; bệnh động mạch vành; bệnh tim thiếu máu cục bộ; thiếu máu cục bộ tim; thiếu máu cục bộ; đột tử do thiếu máu cục bộ; cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua; đột quỵ; bệnh tắc động mạch ngoại vi; huyết khối tĩnh mạch; huyết khối tĩnh mạch sâu; viêm tắc tĩnh mạch; thuyên tắc động mạch; huyết khối động mạch vành; huyết khối động mạch não, tắc mạch não; thuyên tắc thận; thuyên tắc phổi; huyết khối (ví dụ, liên quan đến van giả hoặc các thiết bị cấy ghép khác, ống thông bên trong, stent, bắc cầu tim phổi, chạy thận nhân tạo); huyết khối (ví dụ, liên quan đến xơ vữa động mạch, phẫu thuật, bất động kéo dài, rung động mạch, bệnh máu khó đông bẩm sinh, ung thư, tiểu đường, hóc môn hoặc mang thai); hoặc rối loạn nhịp tim (ví dụ, loạn nhịp trên thất, loạn nhịp nhĩ, cuồng nhĩ hoặc rung nhĩ).

Ở một khía cạnh, được cung cấp một phương pháp điều trị bệnh liên quan đến mức độ hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú không bình thường ở

đối tượng cần điều trị như vậy. Căn bệnh này có thể do sự điều tiết mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú tăng lên. Phương pháp này có thể bao gồm sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Phương pháp này có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng làm thuốc chữa bệnh. Theo các phương án, dược phẩm hữu ích để điều trị bệnh do sự điều chỉnh tăng mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú gây ra. Việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Việc sử dụng có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, một chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Trong một khía cạnh được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh do hoạt động mTORC1 ở mức độ không bình thường ở đối tượng cần điều trị như vậy. Căn bệnh này có thể do sự điều tiết của mTORC1 tăng lên. Việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Việc sử dụng có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, chất điều biến mTORC1 (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Việc điều chỉnh mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú tăng lên có thể làm tăng số lượng hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú so với mức hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú bình thường ở một đối tượng cụ thể hoặc quần thể đối tượng khỏe mạnh. Ví dụ, lượng hoạt động mục tiêu của rapamyxin

ở động vật có vú tăng lên có thể dẫn đến tăng sinh tế bào quá mức do đó gây ra tình trạng bệnh.

Đối tượng điều trị bệnh thường là động vật có vú. Động vật có vú được điều trị bằng hợp chất (ví dụ, hợp chất được mô tả ở đây, chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế)) có thể là người, động vật linh trưởng không phải người và/hoặc động vật có vú không phải người (ví dụ, loài gặm nhấm, chó).

Theo một khía cạnh khác được cung cấp phương pháp điều trị bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở đối tượng cần được điều trị như vậy, phương pháp bao gồm sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm cả các phương án (ví dụ, một khía cạnh, một phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng như một loại thuốc chữa bệnh. Theo các phương án, thuốc có thể hữu ích để điều trị bệnh liên quan đến hoạt động mTORC1 ở đối tượng cần được điều trị như vậy. Theo các phương án, việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm cả các phương án (ví dụ, một khía cạnh, phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú ở đối tượng cần điều trị như vậy. Theo các phương án, việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm cả các phương án (ví dụ, một khía cạnh, phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ bất thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là bệnh ung thư. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ bất thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là một bệnh tự miễn. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ bất thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là một bệnh viêm. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ bất thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là một bệnh thoái hóa thần kinh. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ không bình thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là một bệnh chuyển hóa. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ không bình thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là thải ghép. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ bất thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là nhiễm nấm. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ bất thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là bệnh tim mạch.

Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ không bình thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là lão hóa. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ không bình thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là bệnh liên quan đến tuổi tác. Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt

động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ bất thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là một tình trạng liên quan đến tuổi. Theo một số phương án nhất định, tình trạng liên quan đến tuổi được chọn từ nhóm bao gồm chứng suy nhược cơ, teo da, suy nhược cơ, teo não, xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, khí thũng phổi, loãng xương, viêm xương khớp, huyết áp cao, rối loạn cương dương, sa sút trí tuệ, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, đục thủy tinh thể, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, ung thư tuyến tiền liệt, đột quỵ, giảm tuổi thọ, suy giảm chức năng thận và mất thính giác do tuổi tác, khuyết tật vận động liên quan đến lão hóa (ví dụ: ốm yếu), suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ do tuổi tác, suy giảm trí nhớ, cứng gân, rối loạn chức năng tim như phì đại tim, rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương, suy giảm miễn dịch, ung thư, béo phì và tiểu đường. Theo một số phương án nhất định, điều hoà chọn lọc mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú của một số quần thể tế bào T nhất định có thể cải thiện hiệu quả của vắc xin trong dân số già và tăng cường hiệu quả của liệu pháp miễn dịch ung thư. Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sự lão hoá miễn dịch bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng hữu hiệu về mặt điều trị của một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ.

Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ không bình thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là ung thư (ví dụ: ung thư biểu mô, u sarcoma, ung thư biểu mô tuyến, u lympho, bệnh bạch cầu, ung thư thể rắn, ung thư bạch huyết; ung thư thận, vú, phổi, bàng quang, ruột kết, đường tiêu hóa, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tuyến tụy, dạ dày, não, đầu và cổ, da, tử cung, thực quản, gan; ung thư tinh hoàn, u thần kinh đệm, ung thư biểu mô gan, ung thư hạch, bao gồm ung thư nguyên bào lympho B cấp tính, u lympho không Hodgkin (ví dụ: u lympho Burkitt, Tế bào nhỏ và Tế bào lớn), u lympho Hodgkin, bệnh bạch cầu (bao gồm AML, ALL và CML), đa u tủy và ung thư vú (ví dụ: ung thư vú ba âm tính)).

Theo các phương án, bệnh liên quan đến hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú hoặc bệnh liên quan đến mức độ không bình thường của hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú là Viêm não lan tỏa cấp tính (ADEM), Viêm não xuất huyết hoại tử cấp tính, Bệnh Addison, Bệnh không có gammaglobulin trong máu, Chứng rụng tóc từng mảng, Amyloidosis, Viêm cột sống dính khớp, Viêm thận chống GBM/chống TBM, Hội chứng kháng phospholipit (APS), Phù mạch tự miễn, Thiếu máu bất sản tự miễn, Rối loạn tự miễn dịch, Viêm gan tự miễn, Tăng lipit máu tự miễn, Suy giảm miễn dịch tự miễn, Bệnh tai trong tự miễn (AIED), Viêm võng mạc cơ tim tự miễn, Viêm võng mạc tự miễn, Bệnh viêm tuyến tụy tự miễn, Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn (ATP), Bệnh tuyến giáp tự miễn, Mày đay tự miễn, Bệnh thần kinh trục hoặc thần kinh, Bệnh Balo, Bệnh Behcet, Bullous pemphigoid, Bệnh cơ tim, Bệnh Castleman, Bệnh Celiac, Bệnh Chagas, Hội chứng mệt mỏi mãn tính, Bệnh đa dây thần kinh do viêm mãn tính (CIDP), Rec mãn tính Viêm cơ xương đa ổ urrent (CRMO), Hội chứng Churg - Strauss, Bệnh pemphigoid ở da/pemphigoid niêm mạc lành tính, Bệnh Crohn, Hội chứng Cogans, Bệnh ngưng kết lạnh, Block tim bẩm sinh, Viêm cơ tim do Coxsackie, Bệnh CREST, Bệnh máu lạnh hỗn hợp thiết yếu, Bệnh viêm da cơ, Viêm da thần kinh, Bệnh Devic (viêm màng não tủy), Lupus đĩa đệm, Hội chứng Dressier, Lạc nội mạc tử cung, Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, Viêm cân tăng bạch cầu ái toan, Erythema nút, Viêm não dị ứng thực nghiệm, Hội chứng Evans, Đau cơ xơ hóa, Viêm phế nang xơ, Viêm động mạch tế bào khổng lồ (Viêm cơ thái dương), Viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, U hạt với viêm đa tuyến (GPA) (trước đây được gọi là Wegener Granulomatosis), Bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barre, Viêm não Hashimoto, Viêm tuyến giáp Hashimoto, Thiếu máu tán huyết, Bệnh viêm da đường huyết, Bệnh xuất huyết khối u tiểu cầu, Bệnh xuất huyết huyết khối, Herpes ura (ITP), Bệnh thận IgA, Bệnh xơ cứng liên quan đến IgG4, Các lipoprotein điều hòa miễn dịch, Viêm cơ thể bao gồm, Viêm bàng quang kẽ, Viêm khớp vị thành niên, Bệnh tiểu đường vị thành niên (Tiểu đường loại 1), Viêm cơ ở vị thành niên, Hội chứng Kawasaki, Hội

chứng Lambert-Eaton, Viêm mạch bạch cầu, Lichen planus, Lichen sclerosus, Ligneous kết mạc, bệnh IgA tuyến tính (LAD), Lupus (SLE), bệnh Lyme, mãn tính, bệnh Meniere, viêm đa ống hiển vi, bệnh mô liên kết hỗn hợp (MCTD), loét Mooren, bệnh Mucha-Habermann, Đa xơ cứng, Nhược cơ, Viêm cơ, Chứng ngủ rũ, Viêm dây thần kinh optica (Devic's), Giảm bạch cầu trung tính, Pemphigoid mắt cicatricial, Viêm dây thần kinh thị giác, Bệnh thấp khớp Palindromic, PANDAS (Rối loạn thần kinh tự miễn dịch ở trẻ em liên quan đến Streptococcus), Bệnh tiểu cầu tiểu đêm, Hội chứng rối loạn tiểu não do liệt cơ, Hội chứng Parsonnage -Turner, Bệnh viêm màng bồ đào (viêm màng bồ đào ngoại vi), Pemphigus, Bệnh thần kinh ngoại biên hy, Viêm cơ não tĩnh mạch, Thiếu máu ác tính, Hội chứng POEMS, Viêm đa nút, Hội chứng đa tuyến tự miễn loại I, II và III, Đau đa cơ, Viêm đa cơ, Hội chứng nhồi máu cơ tim, Hội chứng sau phẫu thuật cắt màng tim, Viêm da Progesterone, Bệnh vẩy nến đường mật nguyên phát, Viêm đường mật nguyên phát Viêm khớp vảy nến, Xơ phổi vô căn, Viêm da mủ, Bất sản tế bào hồng cầu đơn thuần, Hiện tượng Raynauds, Viêm khớp phản ứng, Loạn dưỡng giao cảm phản xạ, Hội chứng Reiter, Viêm đa màng đệm tái phát, Hội chứng chân không yên, Xơ sau phúc mạc, Sốt thấp, Viêm khớp dạng thấp, Sarcoidosis, Hội chứng Schmidt, Xơ cứng bì, Hội chứng Sjogren, Tự miễn nhiễm tinh trùng & tinh hoàn, Hội chứng người cứng, Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn bán cấp (SBE), Hội chứng Susac, Bệnh đáy mắt giao cảm, Viêm động mạch Takayasu, Viêm động mạch thái dương/Viêm động mạch tế bào khổng lồ, Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (TTP), Hội chứng Tolosa-Hunt, viêm tủy ngang, bệnh tiểu đường tuyp 1, viêm loét đại tràng, Bệnh mô liên kết không biệt hóa (UCTD), Viêm màng bồ đào, Viêm mạch máu, Bệnh da nổi mụn nước, Bệnh bạch biến, Bệnh u hạt Wegener (tức là Bệnh u hạt có viêm đa tuyến (GPA)), chấn thương sọ não, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp vô căn vị thành niên, bệnh đa xơ cứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhược cơ, bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi vị thành niên, bệnh đái tháo đường tuyp 1, hội chứng Guillain-Barre, viêm não Hashimoto, viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm cột sống dính khớp, bệnh vẩy nến,

hội chứng Sjogren, viêm mạch, viêm cầu thận, bệnh viêm tuyến giáp do bệnh Crohcet, viêm loét đại tràng, bệnh pemphigoid bóng nước, bệnh sarcoidosis, bệnh giun chỉ, bệnh nhãn khoa Graves, bệnh viêm ruột, bệnh Addison, Bệnh bạch biến, hen suyễn, hen suyễn dị ứng, mụn trứng cá, bệnh celiac, viêm tuyến tiền liệt mãn tính, bệnh viêm ruột, bệnh viêm vùng chậu, chấn thương tái tưới máu, bệnh u hạt, thải ghép, viêm bàng quang kẽ, bệnh xơ vữa động mạch, viêm da dị ứng, bệnh Alexander, bệnh Alper, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng teo cơ bên, bệnh mất điều hòa telangiectasia, bệnh Batten (còn được gọi là bệnh Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), bệnh não xốp ở bò (BSE), bệnh Canavan, hội chứng Cockayne, Thoái hóa giác mạc, bệnh Creutzfeldt- Jakob, sa sút trí tuệ vùng trán, hội chứng Gerstmann-Straussler-Scheinker, bệnh Huntington, sa sút trí tuệ liên quan đến HIV, bệnh Kennedy, bệnh Krabbe, kuru, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Machado-Joseph (Spinocerebellar ataxia type 3), Nhiều bệnh xơ cứng, teo nhiều hệ thống, chứng ngủ rũ, bệnh u xơ thần kinh, bệnh Parkinson, bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh Pick, xơ cứng bên nguyên phát, bệnh Prion, bệnh Refsum, bệnh Sandhoffs, bệnh Schilder, Thoái hóa tủy sống kết hợp bán cấp thứ phát sau bệnh Thiếu máu ác tính, Tâm thần phân liệt, Chứng mất điều hòa Spinocerebellar (nhiều loại với các đặc điểm khác nhau), Bệnh teo cơ cột sống, bệnh Steele-Richardson-Olszewski, bệnh ở lưng Tabes, bệnh tiểu đường (ví dụ: tuyp I hoặc tuyp II), béo phì, hội chứng chuyển hóa, bệnh ty thể (ví dụ: rối loạn chức năng của ty thể hoặc chức năng ty thể không bình thường), nhiễm nấm, thải ghép, hoặc bệnh tim mạch (ví dụ, suy tim sung huyết; hội chứng rối loạn nhịp tim (ví dụ, nhịp tim nhanh kịch phát, chậm sau khi khử cực, nhịp nhanh thất, nhịp tim nhanh đột ngột, loạn nhịp do gắng sức, hội chứng QT dài, hoặc nhịp tim nhanh hai chiều); rối loạn huyết khối tắc mạch (ví dụ, rối loạn huyết khối tim mạch động mạch, rối loạn huyết khối tim mạch tĩnh mạch, hoặc rối loạn huyết khối tắc mạch trong các buồng tim); xơ vữa động mạch; sự phục hồi; bệnh động mạch ngoại vi; phẫu thuật ghép mạch vành; bệnh động mạch cảnh; viêm động mạch; viêm cơ tim; viêm tim mạch; viêm mạch máu; bệnh tim mạch vành (CHD); đau thắt ngực

không ổn định (UA); đau thắt ngực chịu lửa không ổn định; đau thắt ngực ổn định (SA); đau thắt ngực ổn định mãn tính; hội chứng mạch vành cấp tính (ACS); nhồi máu cơ tim (lần đầu hoặc tái phát); nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI); nhồi máu cơ tim; nhồi máu cơ tim không sóng Q; nhồi máu cơ tim không STE; bệnh động mạch vành; bệnh tim thiếu máu cục bộ; thiếu máu cục bộ tim; thiếu máu cục bộ; đột tử do thiếu máu cục bộ; cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua; đột quỵ; bệnh tắc động mạch ngoại vi; huyết khối tĩnh mạch; huyết khối tĩnh mạch sâu; viêm tắc tĩnh mạch; thuyên tắc động mạch; huyết khối động mạch vành; huyết khối động mạch não, tắc mạch não; thuyên tắc thận; thuyên tắc phổi; huyết khối (ví dụ, liên quan đến van giả hoặc các thiết bị cấy ghép khác, ống thông bên trong, stent, bắc cầu tim phổi, chạy thận nhân tạo); huyết khối (ví dụ, liên quan đến xơ vữa động mạch, phẫu thuật, bất động kéo dài, rung động mạch, bệnh máu khó đông bẩm sinh, ung thư, tiểu đường, hoocmon hoặc mang thai); hoặc rối loạn nhịp tim (ví dụ, loạn nhịp trên thất, loạn nhịp nhĩ, cuồng nhĩ, hoặc rung nhĩ).

Theo một khía cạnh, phương pháp điều trị bệnh bao gồm sử dụng một lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây. Theo một khía cạnh được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng như một loại thuốc chữa bệnh (ví dụ, để điều trị bệnh). Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh (ví dụ, bao gồm sử dụng một lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây). Theo các phương án, bệnh này là bệnh ung thư. Theo các phương án, bệnh này là bệnh tự miễn dịch. Theo các phương án, bệnh này là một bệnh viêm. Theo các phương án, bệnh này là bệnh thoái hóa thần kinh. Theo các phương án, bệnh này là bệnh chuyển hóa. Theo các phương án, bệnh này là nhiễm nấm. Theo các phương án, bệnh này là bệnh thải ghép. Theo các phương án, bệnh này là bệnh tim mạch.

Theo các phương án, căn bệnh này là bệnh ung thư (ví dụ: ung thư biểu mô, ung thư biểu mô tế bào, ung thư biểu mô tuyến, u lympho, bệnh bạch cầu, ung thư thể rắn, ung thư bạch huyết; ung thư thận, vú, phổi, bàng quang, ruột kết, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tuyến tụy, dạ dày, não, đầu và cổ, da, tử cung, thực quản, gan; ung thư tinh hoàn, u thần kinh đệm, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư hạch bạch huyết, bao gồm u lympho nguyên bào cấp tính B, u lympho không Hodgkin (ví dụ: u lympho Burkitt, Tế bào nhỏ và Tế bào lớn), u lympho Hodgkin, bệnh bạch cầu (bao gồm AML, ALL và CML), đa u tủy và ung thư vú (ví dụ: ung thư vú ba âm tính)).

Theo các phương án, căn bệnh này là Viêm não tủy lan tỏa cấp tính (ADEM), Viêm não xuất huyết hoại tử cấp tính, Bệnh Addison, không có gammaglobulin trong máu, Rụng tóc từng mảng, Amyloidosis, Viêm cột sống dính khớp, Viêm thận chống GBM/Chống TBM, hội chứng chống phospholipit (APS), phù mạch tự miễn, Thiếu máu bất sản tự miễn, Rối loạn tự miễn dịch, Viêm gan tự miễn, Tăng lipit máu tự miễn, Suy giảm miễn dịch tự miễn, Bệnh tai trong tự miễn (AIED), Viêm cơ tim tự miễn, Viêm mắt tự miễn, Viêm tụy tự miễn, Bệnh võng mạc tự miễn, Bệnh giảm tiểu cầu tự miễn (ATP), Ban xuất huyết tự miễn nổi mề đay, bệnh thần kinh trục hoặc tế bào thần kinh, bệnh Balo, bệnh Behcet, bệnh pemphigoid nổi, bệnh cơ tim, bệnh Castleman, bệnh Celiac, bệnh Chagas, hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh đa dây thần kinh do viêm mãn tính (CIDP), viêm cơ xương đa ổ tái phát mãn tính (CRMO), hội chứng Churg - Strauss, pemphigoid cicatricial/pemphigoid niêm mạc lành tính, Bệnh Crohn, Hội chứng Cogans, Bệnh ngưng kết lạnh, Block tim bẩm sinh, Viêm cơ tim do Coxsackie, Bệnh CREST, Bệnh máu lạnh hỗn hợp thiết yếu, Bệnh thần kinh giảm mỡ, Viêm da herpetiformis, Viêm da cơ, Bệnh Devic (viêm thần kinh tủy, Hội chứng sa đĩa đệm), Bệnh lupus Lạc nội mạc tử cung, Viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, Viêm cân tăng bạch cầu ái toan, Ban đỏ hạch, Viêm cơ não dị ứng thực nghiệm, Hội chứng Evans, Đau cơ xơ hóa, Viêm phế nang xơ, Viêm động mạch tế bào khổng lồ (viêm động mạch thái dương), Viêm cơ tim tế bào khổng lồ, Viêm cầu thận, Hội

chứng Goodpasture's, Bệnh viêm u hạt (trước đây gọi là WegeAner) U hạt), Bệnh Graves, Hội chứng Guillain-Barre, Viêm não Hashimoto, Viêm tuyến giáp Hashimoto, Thiếu máu tán huyết, Ban xuất huyết Henoch-Schonlein, Herpes thai nghén, Hạ đường huyết, Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP), Bệnh thận IgA, Bệnh xơ cứng liên quan đến IgG4, lipoprotein điều hoà miễn dịch, Viêm cơ thể bao gồm, Viêm bàng quang kẽ, Viêm khớp vị thành niên, Tiểu đường vị thành niên (Tiểu đường loại 1), Viêm cơ vị thành niên, Hội chứng Kawasaki, Hội chứng Lambert-Eaton, Viêm mạch bạch cầu, Lichen planus, Lichen sclerosus, Viêm kết mạc mắt, Bệnh IgA tuyến tính (LAD), Lupus (SLE), Bệnh Lyme, Bệnh Meniere, Viêm đa ống kính hiển vi, Bệnh mô liên kết hỗn hợp (MCTD), Loét Mooren, Bệnh Mucha-Habermann, Đa xơ cứng, Bệnh nhược cơ, Viêm cơ, Chứng ngủ rũ, Viêm dây thần kinh thị giác (Devic's), Giảm bạch cầu trung tính, Bệnh cicatric ở mắt pemphigoid, Viêm dây thần kinh thị giác, Bệnh thấp khớp Palindromic, PANDAS (Rối loạn thần kinh tự miễn dịch ở trẻ em liên quan đến Streptococcus), Thoái hóa tiểu não bất sản, Đái huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH), Hội chứng Parry Romberg, Hội chứng Parsonnage-Turner, Viêm màng phổi ngoại vi (Bệnh viêm màng não ngoại vi), Viêm não tủy tĩnh mạch, Thiếu máu ác tính, Hội chứng POEMS, Viêm đa hạch, Loại Hội chứng đa tuyến tự miễn I, II và III, Đau đa cơ, viêm đa cơ, Hội chứng nhồi máu cơ tim sau, Hội chứng sau phẫu thuật cắt bỏ màng tim, Viêm da do progesterone, Xơ gan mật nguyên phát, Viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, Bệnh vẩy nến, Viêm khớp vẩy nến, Xơ phổi vô căn, Viêm da mủ, Bất sản tế bào hồng cầu đơn thuần, Hiện tượng Raynauds, Viêm khớp phản ứng, Loạn dưỡng giao cảm phản xạ, Hội chứng Reiter, Viêm đa khớp tái phát, Hội chứng chân không yên, Xơ sau phúc mạc, Sốt thấp, Viêm khớp dạng thấp, Hội chứng Sarcoidosis, Schmidtoid, Viêm củng mạc, Xơ cứng bì, Hội chứng Sjogren, Tự miễn nhiễm tinh trùng & tinh hoàn, Hội chứng người cứng, Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn bán cấp (SBE), Hội chứng Susac, Bệnh nhãn khoa giao cảm, Viêm động mạch Takayasu, Viêm động mạch thái dương/Viêm tế bào khổng lồ, Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (TTP), Hội chứng Tolosa-Hunt , Viêm

tủy cắt ngang, Bệnh tiểu đường tuyp 1, Viêm loét đại tràng, Bệnh mô liên kết không biệt hóa (UCTD), Viêm màng bồ đào, Viêm mạch, Bệnh da nổi hột, Bệnh bạch biến, Bệnh u hạt Wegener (tức là Bệnh u hạt có viêm đa tuyến (GPA), chấn thương sọ não, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, vảy nến viêm khớp, viêm khớp vô căn vị thành niên, nhiều bệnh xơ cứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi vị thành niên, bệnh đái tháo đường týp 1, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh vẩy nến, viêm mạch máu, bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm cầu thận, bệnh tự miễn dịch Behn's bệnh, viêm loét đại tràng, bệnh pemphigoid bóng nước, bệnh sarcoidosis, bệnh sùi mào gà, bệnh mắt Graves, bệnh viêm ruột, bệnh Addison, Bệnh bạch biến, hen suyễn, hen suyễn dị ứng, mụn trứng cá, bệnh celiac, viêm tuyến tiền liệt mãn tính, bệnh viêm ruột, bệnh viêm vùng chậu, tổn thương tái tưới máu, sarcoidosis, thải ghép, viêm bàng quang kẽ, xơ vữa động mạch, viêm da dị ứng, bệnh Alexander, bệnh Alper, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chứng mất điều hòa telangiectasia, bệnh Batten (còn được gọi là bệnh Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), bệnh não xốp ở bò (BSE), Bệnh Canavan, Hội chứng Cockayne, Thoái hóa Corticobasal, Bệnh Creutzfeldt- Jakob, sa sút trí tuệ vùng trán, hội chứng Gerstmann-Straussler-Scheinker, bệnh Huntington, mất trí nhớ liên quan đến HIV, bệnh Kennedy, bệnh Krabbe, kuru, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Machado-Joseph (chứng mất điều hòa Spinocerebellar loại 3), Bệnh đa xơ cứng, Bệnh đa Teo hệ thống, Chứng ngủ rũ, Bệnh u xơ thần kinh, Bệnh Parkinson, Bệnh Pelizaeus-Merzbacher, Bệnh Pick, Bệnh xơ cứng bên nguyên phát, Các bệnh Prion, Bệnh Refsum, Bệnh Sandhoff, Bệnh Schilder, Thoái hóa bán cấp kết hợp tủy sống thứ phát sau Bệnh thiếu máu ác tính, Bệnh tâm thần phân liệt, Bệnh giảm bạch cầu nhiều loại với các đặc điểm khác nhau), Teo cơ cột sống, bệnh Steele-Richardson-Olszewski, bệnh liệt lưng Tabes, bệnh tiểu đường (ví dụ: tuyp I hoặc tuyp II), béo phì, hội chứng chuyển hóa, bệnh ty thể (ví dụ: rối loạn chức năng của ty thể hoặc chức năng ty thể không bình thường), nhiễm nấm, thải ghép hoặc bệnh tim mạch (ví

dụ: bệnh tim sung huyết ilure; hội chứng loạn nhịp tim (ví dụ, nhịp tim nhanh kịch phát, chậm sau khi khử cực, nhịp nhanh thất, nhịp tim nhanh đột ngột, rối loạn nhịp tim do gắng sức, hội chứng QT dài hoặc nhịp tim nhanh hai chiều); rối loạn huyết khối tắc mạch (ví dụ, rối loạn huyết khối tim mạch động mạch, rối loạn huyết khối tim mạch tĩnh mạch, hoặc rối loạn huyết khối tắc mạch trong các buồng tim); xơ vữa động mạch; sự phục hồi; bệnh động mạch ngoại vi; phẫu thuật ghép mạch vành; bệnh động mạch cảnh; viêm động mạch; viêm cơ tim; viêm tim mạch; viêm mạch máu; bệnh tim mạch vành (CHD); đau thắt ngực không ổn định (UA); đau thắt ngực chịu lửa không ổn định; đau thắt ngực ổn định (SA); đau thắt ngực ổn định mãn tính; hội chứng mạch vành cấp tính (ACS); nhồi máu cơ tim (lần đầu hoặc tái phát); nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI); nhồi máu cơ tim; nhồi máu cơ tim không sóng Q; nhồi máu cơ tim không STE; bệnh động mạch vành; bệnh tim thiếu máu cục bộ; thiếu máu cục bộ tim; thiếu máu cục bộ; đột tử do thiếu máu cục bộ; cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua; đột quỵ; bệnh tắc động mạch ngoại vi; huyết khối tĩnh mạch; huyết khối tĩnh mạch sâu; viêm tắc tĩnh mạch; thuyên tắc động mạch; huyết khối động mạch vành; huyết khối động mạch não, tắc mạch não; thuyên tắc thận; thuyên tắc phổi; huyết khối (ví dụ, liên quan đến van giả hoặc các thiết bị cấy ghép khác, ống thông trong nhà, stent, bắc cầu tim phổi, chạy thận nhân tạo); huyết khối (ví dụ, liên quan đến xơ vữa động mạch, phẫu thuật, bất động kéo dài, rung động mạch, bệnh máu khó đông bẩm sinh, ung thư, tiểu đường, hóc môn hoặc mang thai); hoặc rối loạn nhịp tim (ví dụ, loạn nhịp trên thất, loạn nhịp nhĩ, cuồng nhĩ, hoặc rung nhĩ). Theo các phương án, bệnh này là bệnh đa nang. Theo các phương án, bệnh này là bệnh thận đa nang. Theo các phương án, bệnh này là chứng hẹp. Theo các phương án, bệnh này là chứng hẹp lại. Theo các phương án, bệnh này là bệnh tăng sinh màng trong mạch mới. Theo các phương án, bệnh này là tăng sản màng trong mạch mới.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp được đề xuất là phương pháp điều trị lão hóa ở đối tượng cần được điều trị như vậy, phương pháp bao gồm sử dụng một

hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm các phương án (ví dụ, một khía cạnh, một phương án, ví dụ, bảng, hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng. Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị lão hoá miễn dịch bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ.

Theo một khía cạnh khác được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng như một loại thuốc chữa bệnh. Theo các phương án, thuốc có thể hữu ích để điều trị lão hóa ở đối tượng cần điều trị như vậy. Theo các phương án, việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm cả các phương án (ví dụ, một khía cạnh, phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, được cung cấp là một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được bộc lộ ở đây để sử dụng trong điều trị lão hóa ở đối tượng cần được điều trị như vậy. Theo các phương án, việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm cả các phương án (ví dụ, một khía cạnh, phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp được đề xuất là kéo dài tuổi thọ hoặc đem lại tuổi thọ ở đối tượng cần được điều trị như vậy, phương pháp bao gồm sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm cả các phương án (ví dụ, một khía cạnh, một phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng làm thuốc chữa bệnh. Theo các phương án, thuốc có thể hữu ích để kéo dài tuổi thọ hoặc đem lại tuổi thọ ở đối tượng cần được điều trị như vậy. Theo các phương án, việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng một

hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm cả các phương án (ví dụ, một khía cạnh, phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác là cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất để sử dụng nhằm kéo dài tuổi thọ hoặc đem lại tuổi thọ cho đối tượng cần được điều trị như vậy. Theo các phương án, việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm các phương án (ví dụ, một khía cạnh, phương án, ví dụ, bảng, hình hoặc yêu cầu bảo hộ) cho đối tượng.

Ở một khía cạnh, được cung cấp một phương pháp điều trị bệnh đa nang ở đối tượng cần điều trị như vậy. Bệnh đa nang có thể là bệnh thận đa nang. Phương pháp này có thể bao gồm sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Phương pháp này có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng như một loại thuốc chữa bệnh. Theo các phương án, thuốc hữu ích để điều trị bệnh đa nang. Bệnh đa nang có thể là bệnh thận đa nang. Việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Việc sử dụng có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, một chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Trong một khía cạnh được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh đa nang ở đối tượng cần điều trị như vậy. Bệnh đa nang có thể là bệnh thận đa nang. Việc sử dụng có thể bao gồm

việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Việc sử dụng có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, một chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Trong một khía cạnh được cung cấp một phương pháp điều trị chứng hẹp ở đối tượng cần được điều trị như vậy. Hẹp có thể là chứng hẹp lại. Phương pháp này có thể bao gồm sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Theo các phương án, một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được sử dụng trong stent rửa giải thuốc. Phương pháp này có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng như một loại thuốc chữa bệnh. Theo các phương án, thuốc hữu ích để điều trị chứng hẹp. Hẹp có thể là chứng hẹp lại. Việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Theo các phương án, hợp chất này được sử dụng trong stent rửa giải thuốc. Việc sử dụng có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, một chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Theo một khía cạnh được cung cấp một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị chứng hẹp ở đối tượng cần điều trị như vậy. Hẹp có thể là chứng hẹp lại. Việc sử dụng có thể bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây. Theo các phương án, một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được sử dụng trong stent rửa

giải thuốc. Việc sử dụng có thể bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều chế phẩm hoặc hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, chất điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú (ví dụ, chất ức chế) như được mô tả ở trên).

Theo các phương án, bệnh này là bệnh được mô tả ở trong tài liệu này và hợp chất là hợp chất được mô tả ở trong tài liệu này và chế phẩm là chế phẩm được mô tả ở trong tài liệu này.

Phương pháp điều biến mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây là chất ức chế chọn lọc hơn của mTORC1 so với mTORC2. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây là chất ức chế chọn lọc hơn của mTORC2 so với mTORC1. Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ ở đây không thể hiện sự khác biệt về độ chọn lọc giữa mTORC1 và mTORC2.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp điều chỉnh hoạt động của mTORC1 ở đối tượng cần đến nó, bao gồm cả việc cung cấp cho đối tượng một lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động của mTORC1. Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động của mTORCl và không ức chế hoạt động của mTORC2.

Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động của mTORC1 nhiều hơn là ức chế hoạt động của mTORC2. Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động mTORC1 ít nhất gấp 1,1 lần so với ức chế hoạt động mTORC2 (ví dụ: ít nhất 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 10000, 20000,

30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000, 90000, 100000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000, hoặc 1000000 lần).

Theo một khía cạnh khác, được cung cấp phương pháp điều chỉnh hoạt động của mTORC2 ở đối tượng cần đến nó, bao gồm cả việc cung cấp cho đối tượng một lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động của mTORC2. Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động của mTORC2 và không ức chế hoạt động của mTORC1.

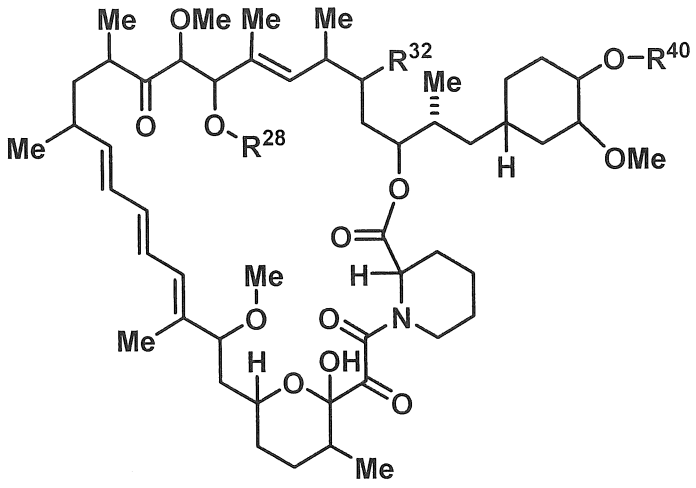
Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động của mTORC2 nhiều hơn là ức chế hoạt động của mTORC1. Theo các phương án, phương pháp này bao gồm việc ức chế hoạt động mTORC2 ít nhất gấp 1,1 lần so với ức chế hoạt động mTORC1 (ví dụ: ít nhất 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 10000, 20000, 30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000, 90000, 100000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000, 700000, 800000, 900000, hoặc 1000000 lần).

Theo một số phương án, mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú nằm trong tế bào. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào của động vật có vú, chẳng hạn như tế bào của người. Tế bào có thể được phân lập *in vitro*, tạo thành một phần của mô *in vitro*, hoặc có thể tạo thành một phần của sinh vật.

Các phương án điển hình

Một số phương án của sáng chế này là Phương án I, như sau:

Phương án I-1. Hợp chất có công thức I:



(I)

Hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, =O hoặc -OR^3;

R^{28} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{28a};

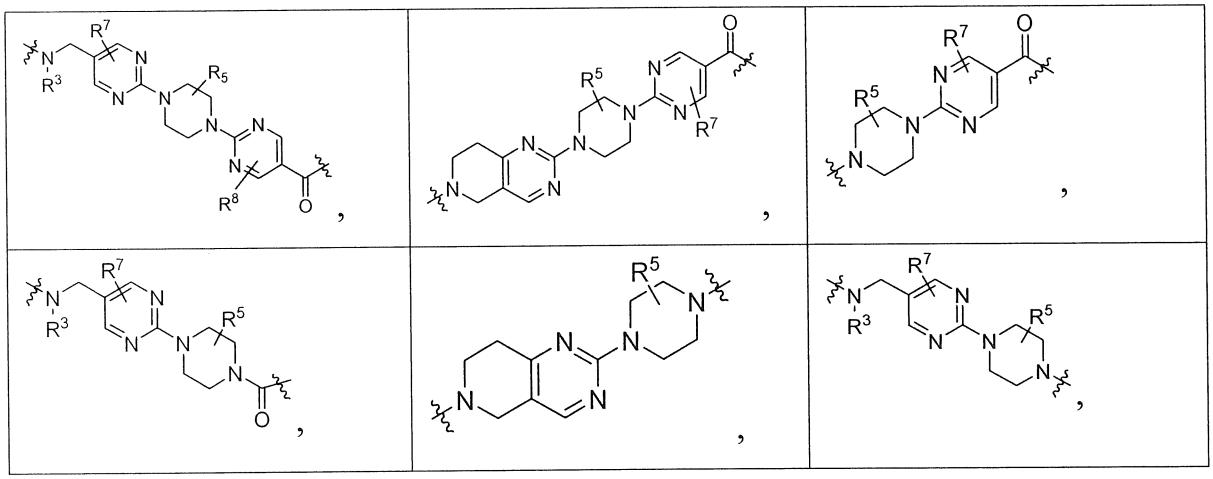
R^{40} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{40a};

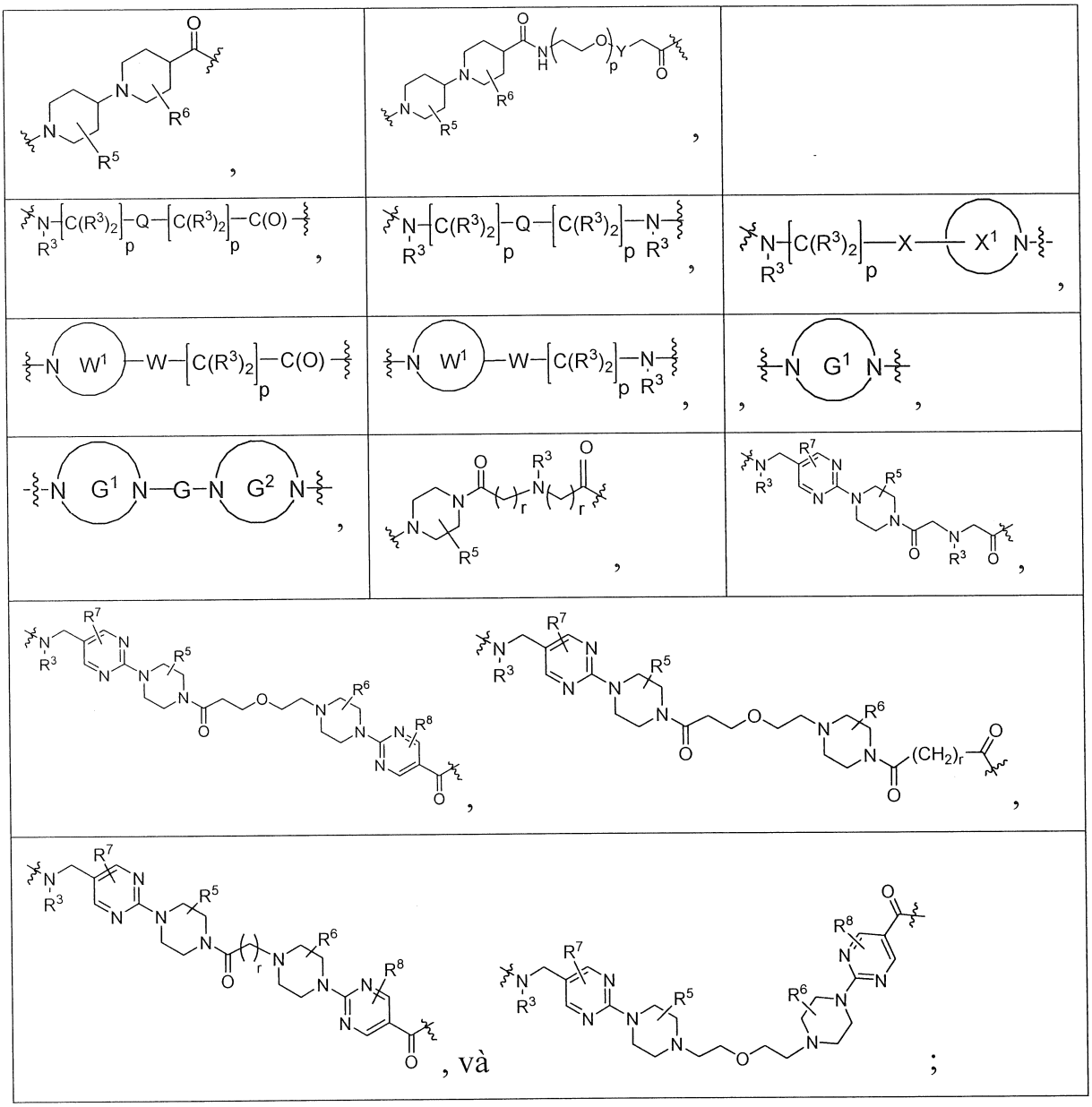
trong đó ít nhất một trong số R^{28} và R^{40} không phải là H;

Z^1 là O hoặc S;

R^{28a} và R^{40a} độc lập là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alkyl; hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ –NO_2 và halogen;

A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ





trong đó liên kết ở phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)$- hoặc L^2; và trong đó liên kết ở phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3;

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen và heteroxyclylen;

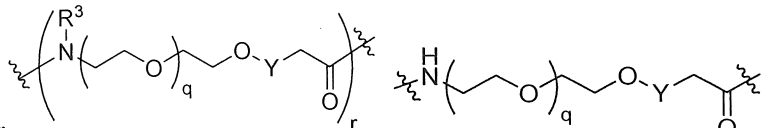
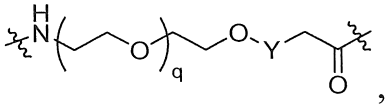
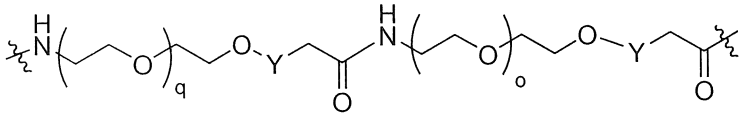
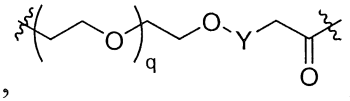
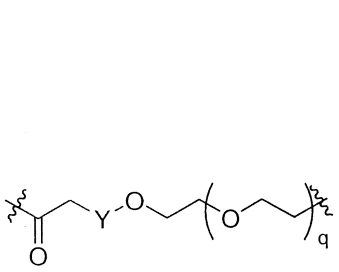
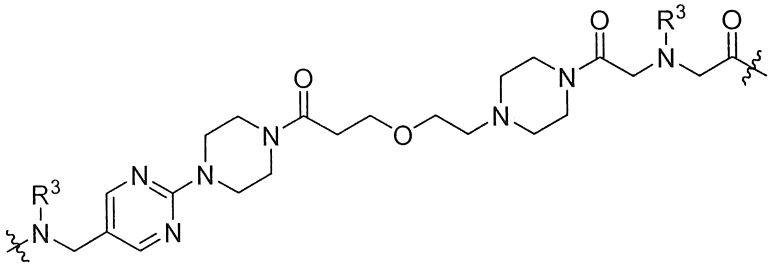
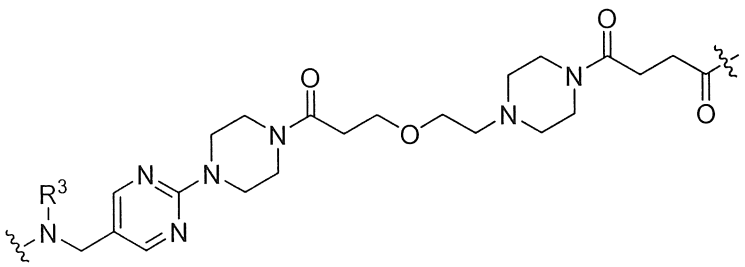
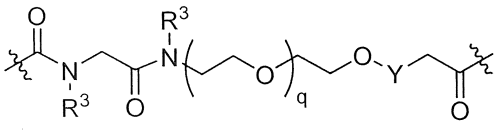
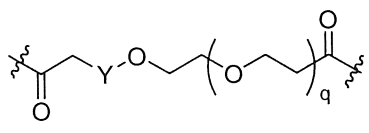
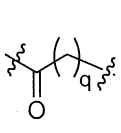
mỗi X^1 là một vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

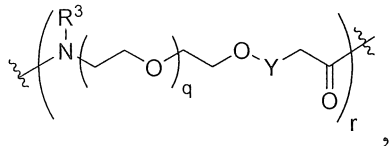
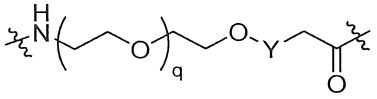
mỗi W^1 là một vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

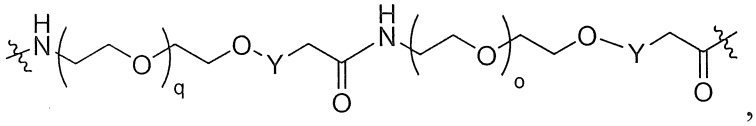
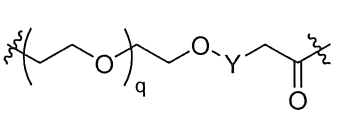
mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

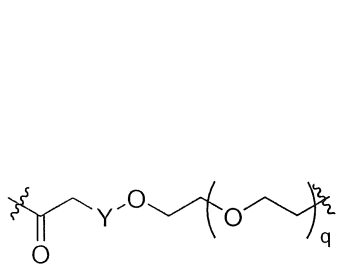
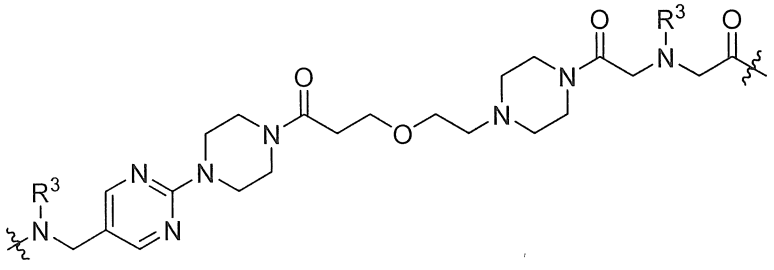
mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

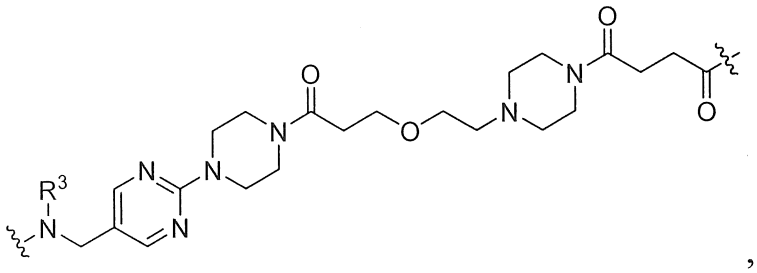
L^1 được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ;

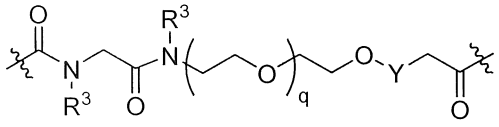
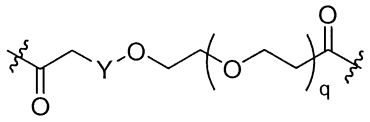
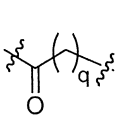
L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

 ,  ,

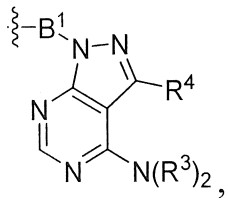
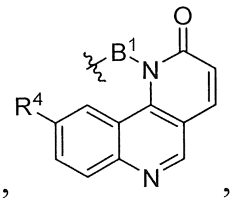
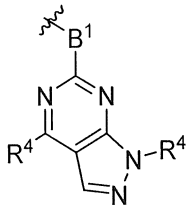
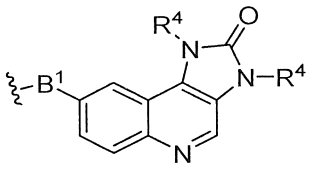
 ,  ,

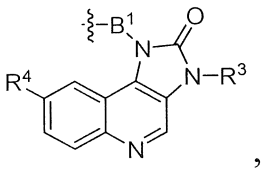
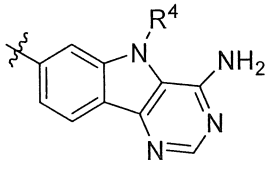
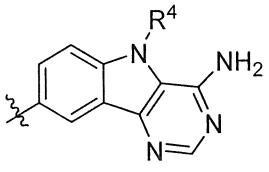
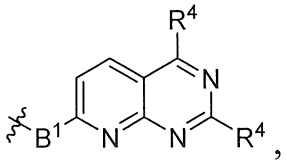
 ,  ,

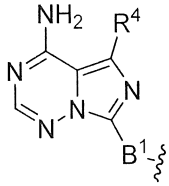
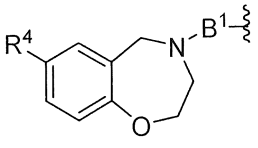
 ,

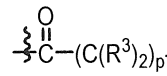
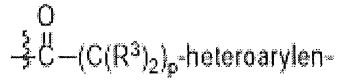
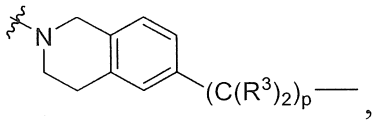
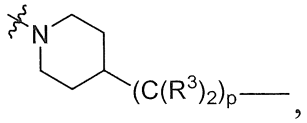
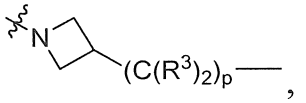
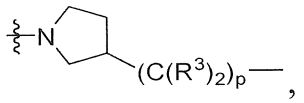
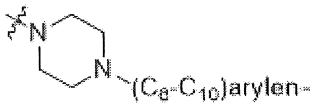
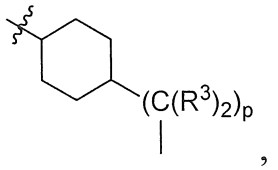
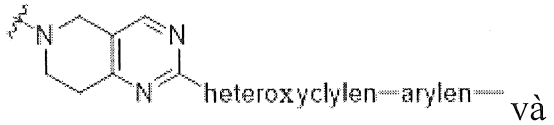
 ,  , và  ;

B được chọn từ

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 và  ;

B^1 được chọn từ $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$arylen-$(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-, $-(C_6-C_{10})$arylen-, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-, $-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , và $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2-$arylen-C(O)–, trong đó liên kết $-$ phía bên trái của B^1, như hình vẽ, được liên kết với A^2, L^3, hoặc L^1; và trong đó heteroarylen, heteroxyclylen, và arylen được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl;

mỗi R^3 độc lập là H hoặc (C_1-C_6)alkyl;

mỗi R^4 độc lập là H, (C_1-C_6)alkyl, halogen, heteroaryl có 5-12 cạnh, heteroxyclyl có 5-12 cạnh, (C_6-C_{10})aryl, trong đó heteroaryl, heteroxyclyl, và aryl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halogen, (C_1-C_6)alkyl, $-(C_1-C_6)$alkylen-heteroaryl, $-(C_1-C_6)$alkylen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroaryl; hoặc $-C(O)NR^3$-heteroxyclyl;

mỗi R^5 độc lập là H, (C_1-C_6)alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^6 độc lập là H, (C_1-C_6)alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $-N(R^3)_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với$-N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^7 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, -$C(O)OR^3$, hoặc –$N(R^3)_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với–$N(R^3)_2$ hoặc -OR^3;

mỗi R^8 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, -$C(O)OR^3$, hoặc –$N(R^3)_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với –$N(R^3)_2$ hoặc -OR^3;

mỗi Y độc lập là $C(R^3)_2$ hoặc một liên kết;

mỗi n độc lập là một số từ 1 đến 12;

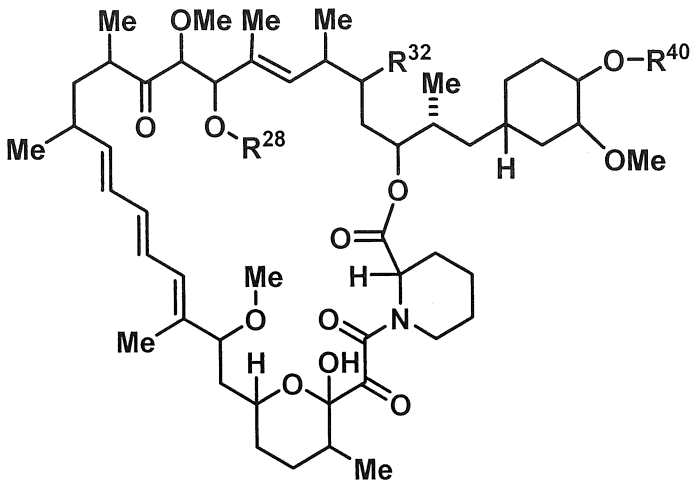
mỗi o độc lập là một số từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là một số từ 0 đến 12;

mỗi q độc lập là một số từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là một số từ 1 đến 6.

Phương án I-2. Hợp chất có công thức II:



(II)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, =O hoặc -OR^3;

R^{28} là –H hoặc –$C(=Z^1)$-R^{28a};

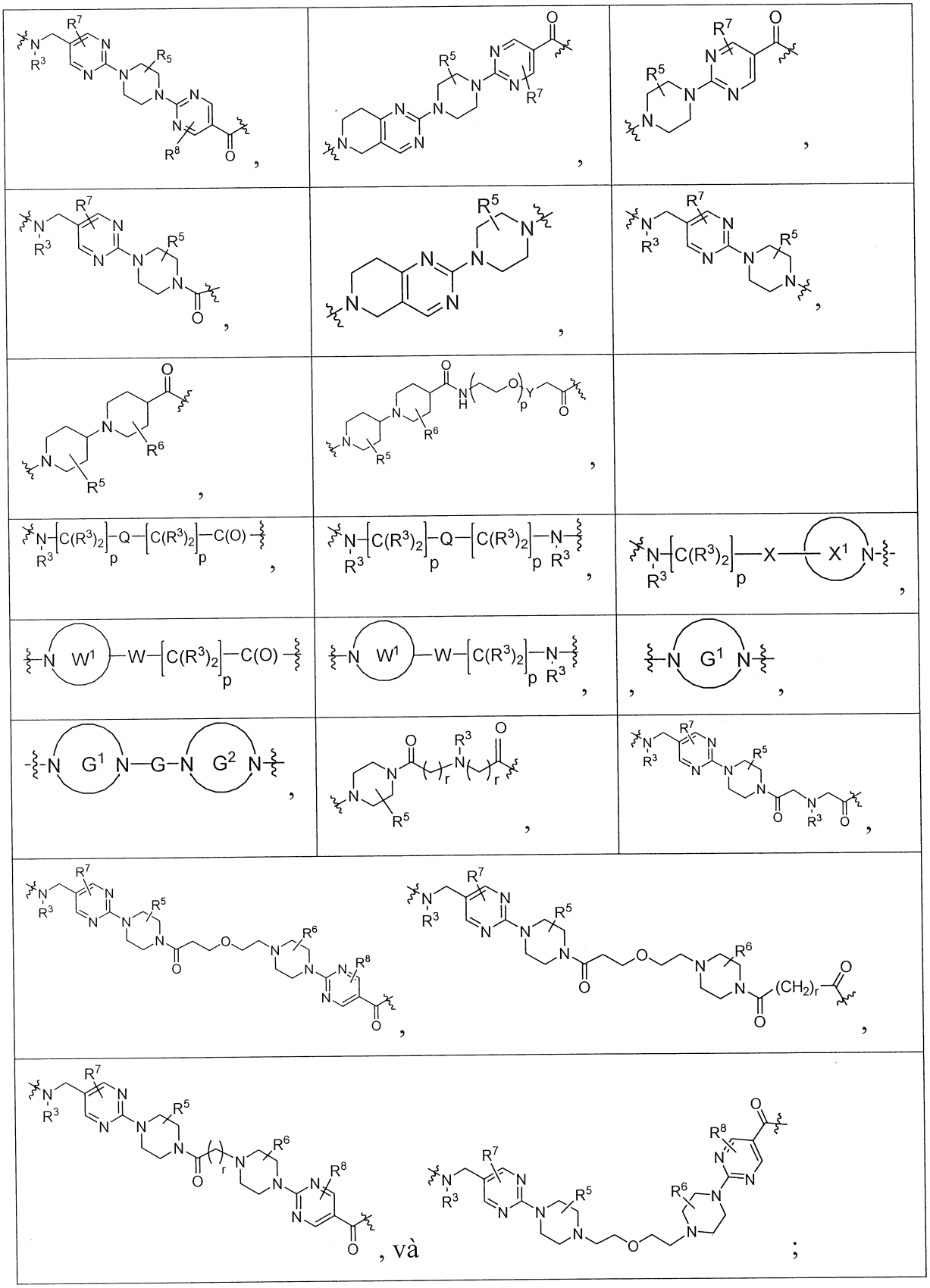
R^{40} là –H hoặc –$C(=Z^1)$-R^{40a};

trong đó ít nhất một trong số R^{28} và R^{40} không phải là H;

Z^1 là O hoặc S;

R^{28a} và R^{40a} độc lập là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; -O-$(C_1$-$C_6)$alkyl; hoặc –O-$(C_6$-$C_{10})$aryl; trong đó aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ –NO_2 và halogen;

A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ



trong đó liên kết ở phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với –C(=Z^1)-; và trong đó liên kết ở phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B;

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen và heteroxyclylen;

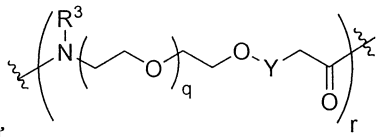
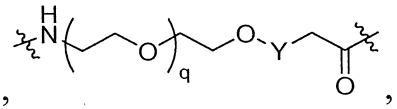
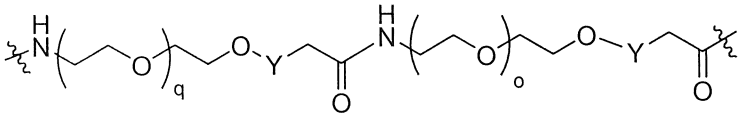
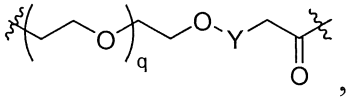
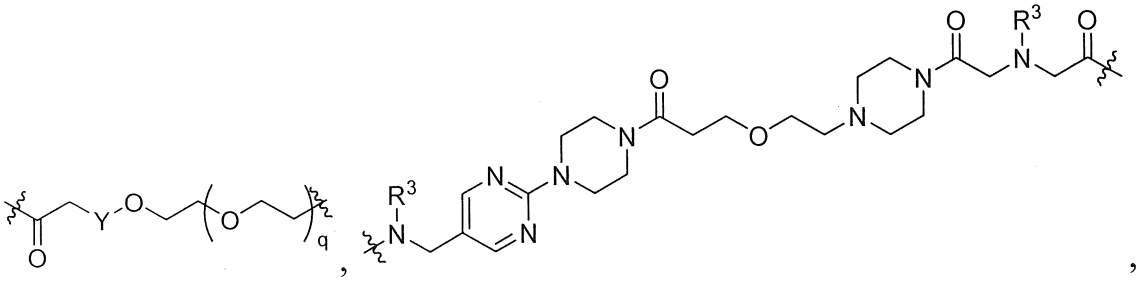
mỗi X^1 là một vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

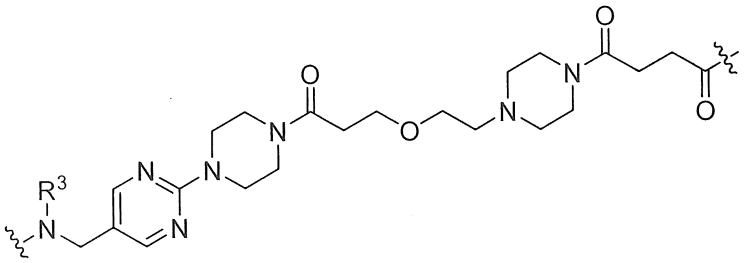
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi W^1 là một vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

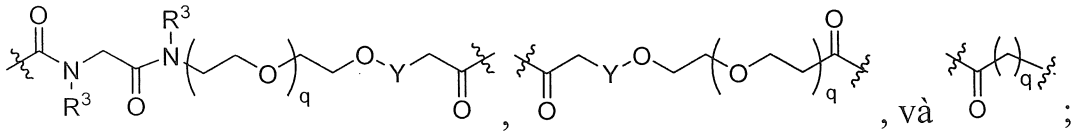
mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

L^1 được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,

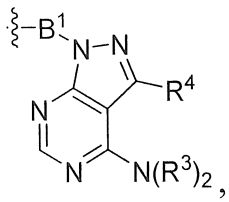


,

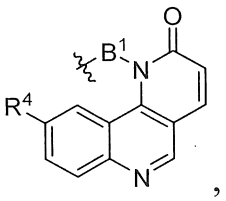


, và ;

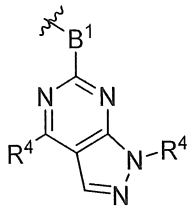
B được chọn từ



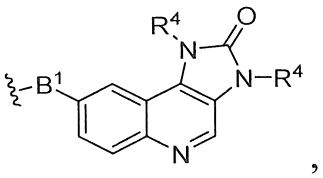
,



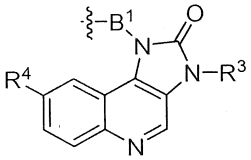
,



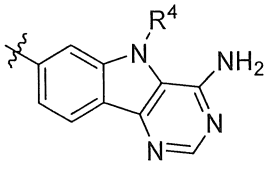
,



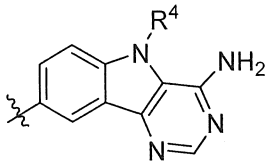
,



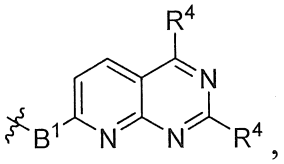
,



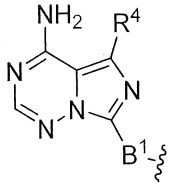
,



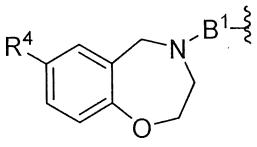
,



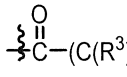
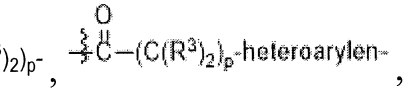
,

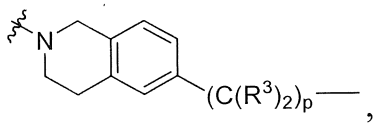


và

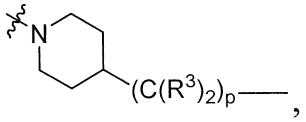


;

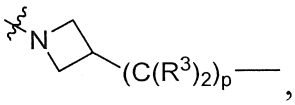
B^1 được chọn từ $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$, $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$arylen-$(C(R^3)_2)_n-$, $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-, $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-(C_6-C_{10})$arylen-, $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$, $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-, $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-,  ,  ,



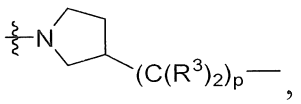
,

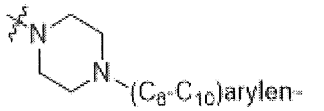


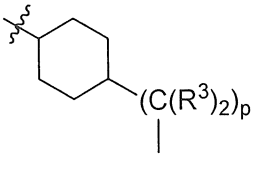
,



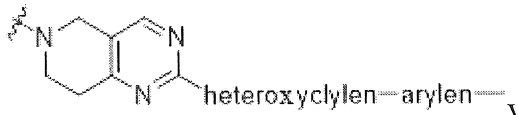
,



,


,


,

,


và

$^{\wedge}$NR^3-(C(R^3)$_2$)$_n$-S(O)$_2$–arylen-C(O)–, trong đó liên kết $^{\wedge}$ phía bên trái của B^1, như hình vẽ, được liên kết với A^2 hoặc L^1; và trong đó heteroarylen, heteroxyclylen, và arylen được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl;

mỗi R^3 độc lập là H hoặc (C$_1$-C$_6$)alkyl;

mỗi R^4 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, halogen, heteroaryl có 5-12 cạnh, heteroxyclyl có 5-12, (C$_6$-C$_{10}$)aryl, trong đó heteroaryl, heteroxyclyl, và aryl được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$, -OR^3, halogen, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -(C$_1$-C$_6$)alkylen-heteroaryl, -(C$_1$-C$_6$)alkylen-CN, -C(O)NR^3-heteroaryl; hoặc -C(O)NR^3-heteroxyclyl;

mỗi R^5 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi R^6 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi R^7 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi R^8 độc lập là H, (C$_1$-C$_6$)alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –N(R^3)$_2$, trong đó alkyl được thế tùy chọn với –N(R^3)$_2$ hoặc -OR^3;

mỗi Y độc lập là C(R^3)$_2$ hoặc một liên kết;

mỗi n độc lập là một số từ 1 đến 12;

mỗi o độc lập là một số từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là một số từ 0 đến 12;

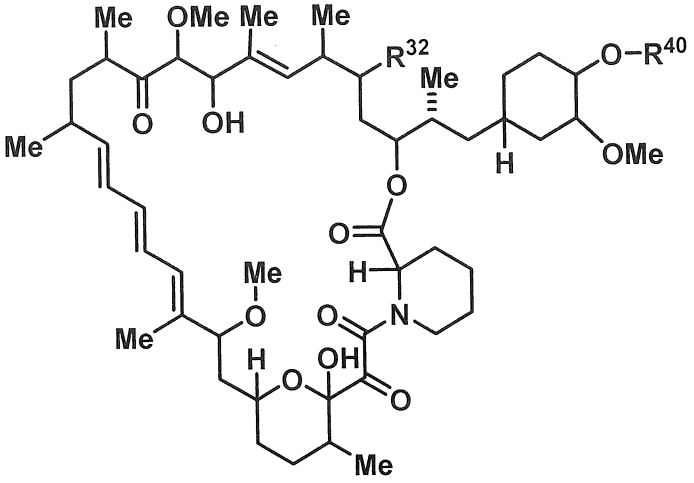
mỗi q độc lập là một số từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là một số từ 1 đến 6.

Phương án I-3. Hợp chất theo Phương án I-1 hoặc I-2, trong đó R^{32} là =O.

Phương án I-4. Hợp chất theo Phương án I-1 hoặc I-2, trong đó R^{32} là -OR^3.

Phương án I-5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-4, trong đó hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có công thức I-40:



(I-40)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

Phương án I-6. Hợp chất theo Phương án I-5, trong đó Z^1 là O.

Phương án I-7. Hợp chất theo Phương án I-5, trong đó Z^1 là S.

Phương án I-8. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1 và A^2.

Phương án I-9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^2.

Phương án I-10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1.

Phương án I-11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–A^1$-L^1-A^2-B.

Phương án I-12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–A^1$-A^2-B.

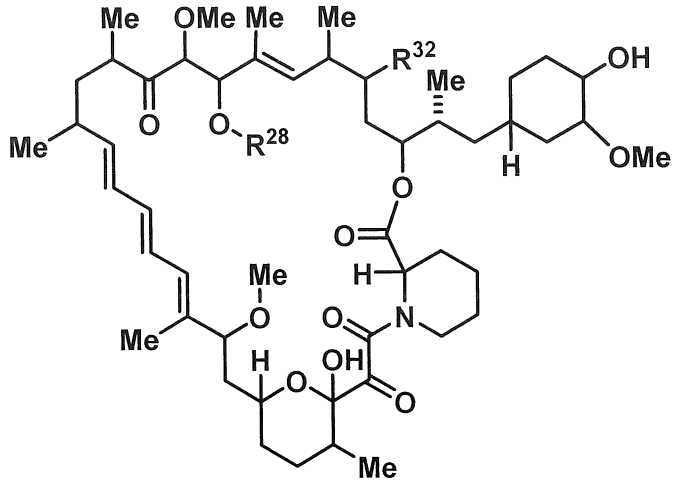
Phương án I-13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^2 và A^1.

Phương án I-14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^2.

Phương án I-15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^3.

Phương án I-16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-5 đến I-7, trong đó R^{40a} là -O-(C_1-C_6)alkyl hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ $–NO_2$ và halogen.

Phương án I-17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-4, trong đó hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có công thức I-28:



(I-28)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

Phương án I-18. Hợp chất theo Phương án I-17, trong đó Z^1 là O.

Phương án I-19. Hợp chất theo Phương án I-17, trong đó Z^1 là S.

Phương án I-20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1 và A^2.

Phương án I-21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^2.

Phương án I-22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1.

Phương án I-23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $–A^1$-L^1-A^2-B.

Phương án I-24. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $-A^1-A^2-B$.

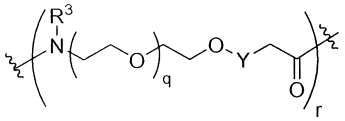
Phương án I-25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2 và A^1.

Phương án I-26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2.

Phương án I-27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^3.

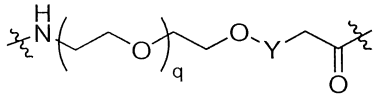
Phương án I-28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-17 đến I-19, trong đó R^{28a} là -O-(C_1-C_6)alkyl hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ $-NO_2$ và halogen.

Phương án I-29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-11, I-13 đến I-15, I-17 đến I-23 và I-25 đến I-27, trong đó L^1 là



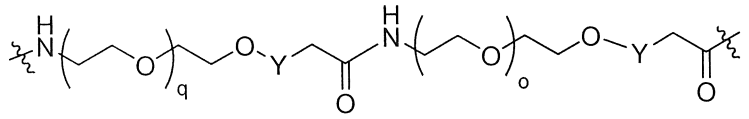
.

Phương án I-30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-11, I-13 đến I-15, I-17 đến I-23 và I-25 đến I-27, trong đó L^1 là



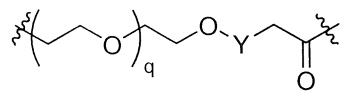
.

Phương án I-31. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-11, I-13 đến I-15, I-17 đến I-23 và I-25 đến I-27, trong đó L^1 là

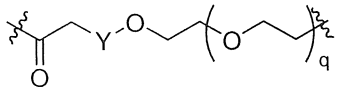


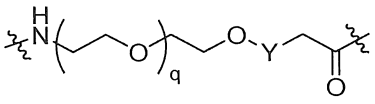
.

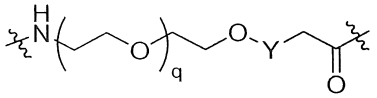
Phương án I-32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-11, I-13 đến I-15, I-17 đến I-23 và I-25 đến I-27, trong đó L^1 là



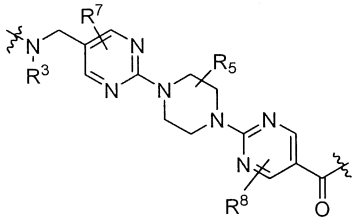
.

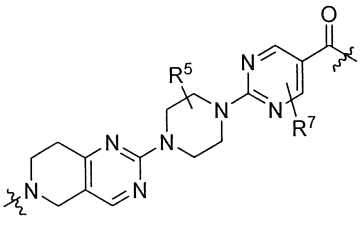
Phương án I-33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-11, I-13 đến I-15, I-17 đến I-23 và I-25 đến I-27, trong đó L^1 là  .

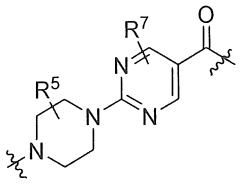
Phương án I-34. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-7, I-15, I-17 đến I-19, và I-27, trong đó L^2 là  .

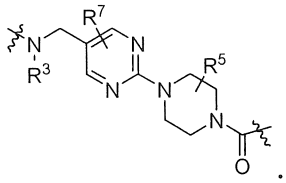
Phương án I-35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-13 đến I-14, I-17 đến I-19 và I-25 đến I-26, trong đó L^3 là  .

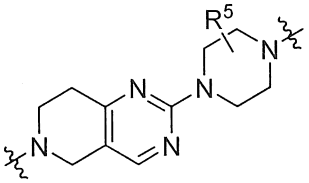
Phương án I-36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-8, I-10, I-13, I-17 đến I-19, I-20, I-22, I-25 và I-29 đến I-35, trong đó không có A^1.

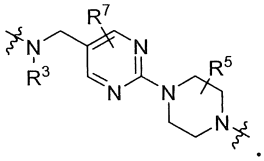
Phương án I-37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27, và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

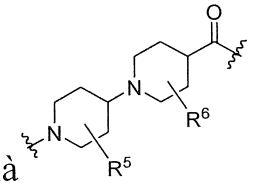
Phương án I-38. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27, và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

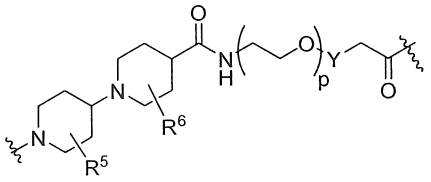
Phương án I-39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27, và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

Phương án I-40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27, và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

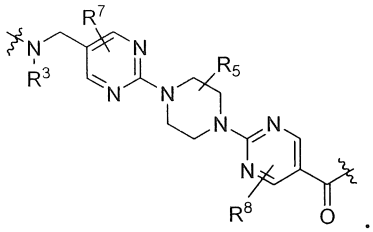
Phương án I-41. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27 và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

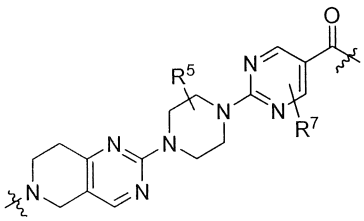
Phương án I-42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27, và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

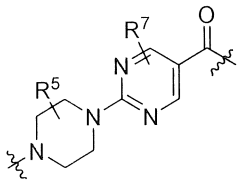
Phương án I-43. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27, và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

Phương án I-44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-9, I-11 đến I-12, I-14 đến I-15, I-17 đến I-19, I-21, I-23 đến I-24, I-26 đến I-27, và I-29 đến I-35, trong đó A^1 là  .

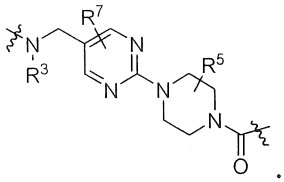
Phương án I-45. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-9, I-17 đến I-21, và I-29 đến I-44, trong đó không có A^2.

Phương án I-46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là  .

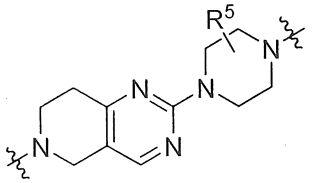
Phương án I-47. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là  .

Phương án I-48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là  .

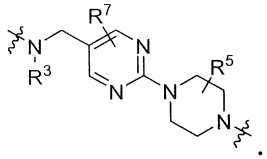
Phương án I-49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là



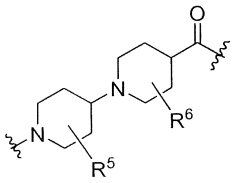
Phương án I-50. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là



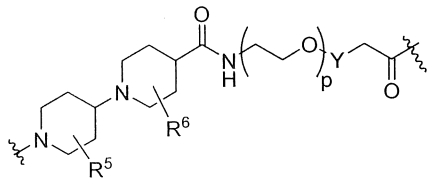
Phương án I-51. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là

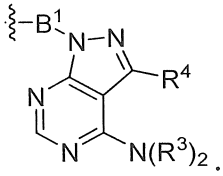


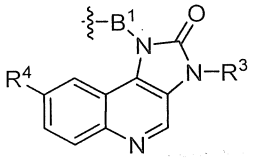
Phương án I-52. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là



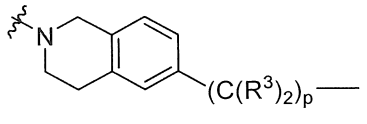
Phương án I-53. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án I-1 đến I-7, I-10 đến I-15, I-17 đến I-19, I-22 đến I-27 và I-29 đến I-44, trong đó A^2 là



Phương án I-54. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, trong đó B là  .

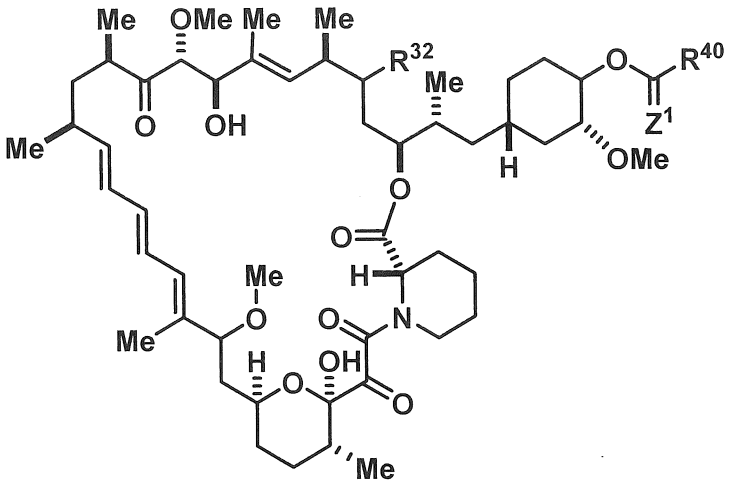
Phương án I-55. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, trong đó B là  .

Phương án I-56. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, trong đó B^1 là $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$.

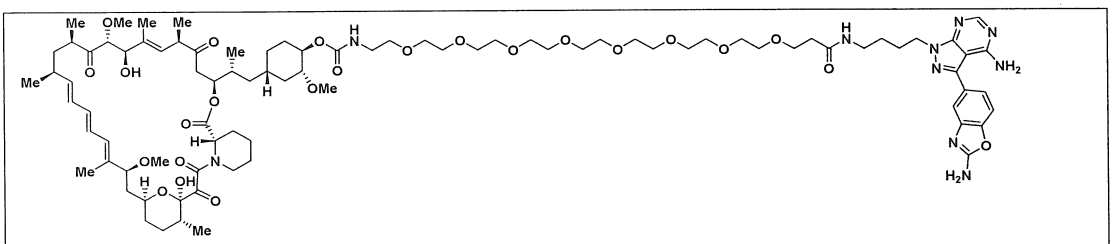
Phương án I-57. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-53, trong đó B^1 là  .

Phương án I-58. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-57, trong đó R^4 là heteroaryl có 5-12 cạnh, được thay thế tùy chọn với $-N(R^3)_2$, $-OR^3$, halogen, (C_1-C_6)alkyl, $-(C_1-C_6)$alkylen-heteroaryl, $-(C_1-C_6)$alkylen-CN, hoặc $-C(O)NR^3$-heteroaryl.

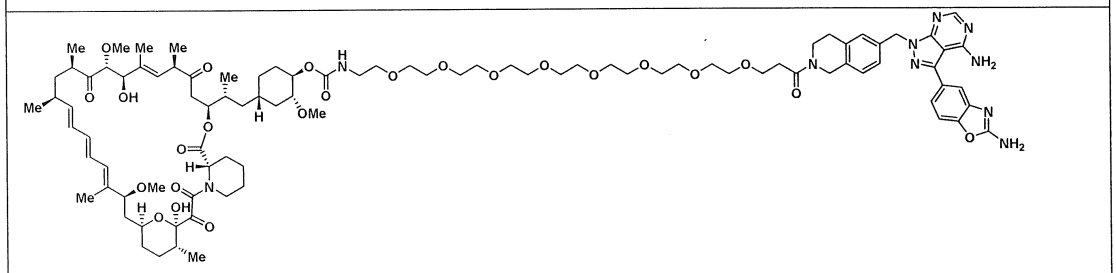
Phương án I-59. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-58, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó hợp chất có công thức sau:



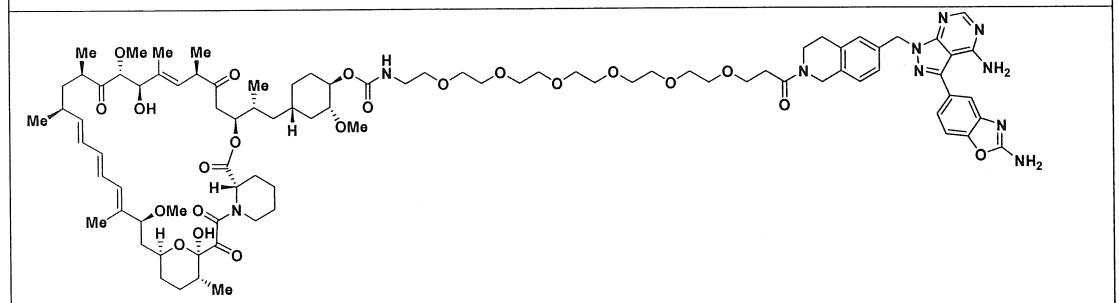
Phương án I-60. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



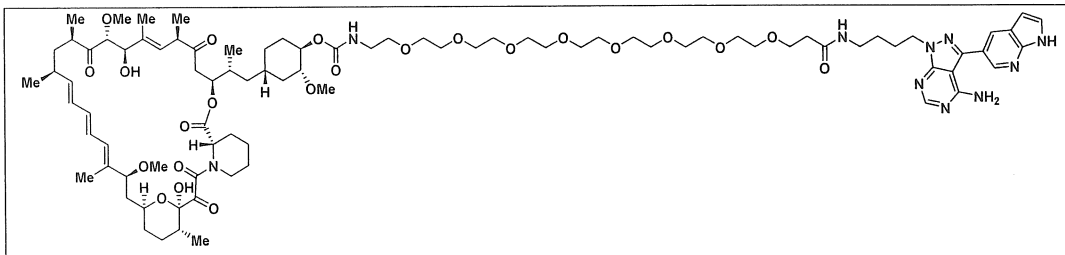
Ví dụ 1



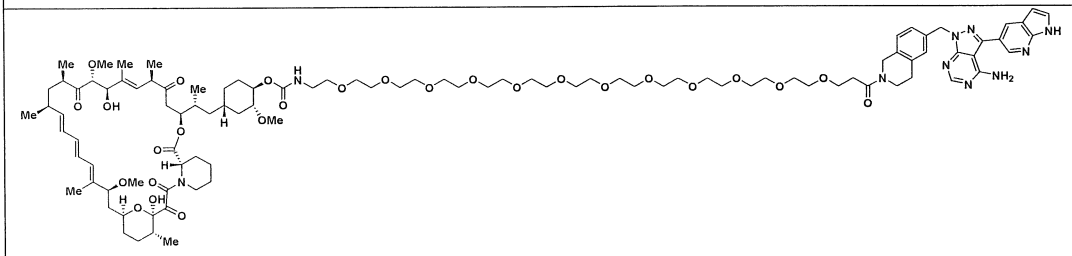
Ví dụ 2



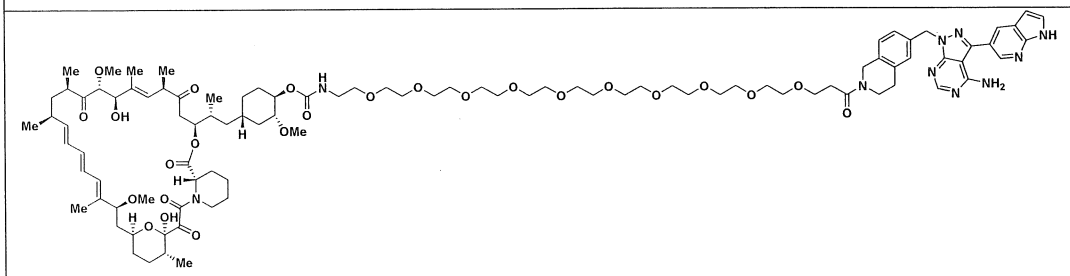
Ví dụ 3



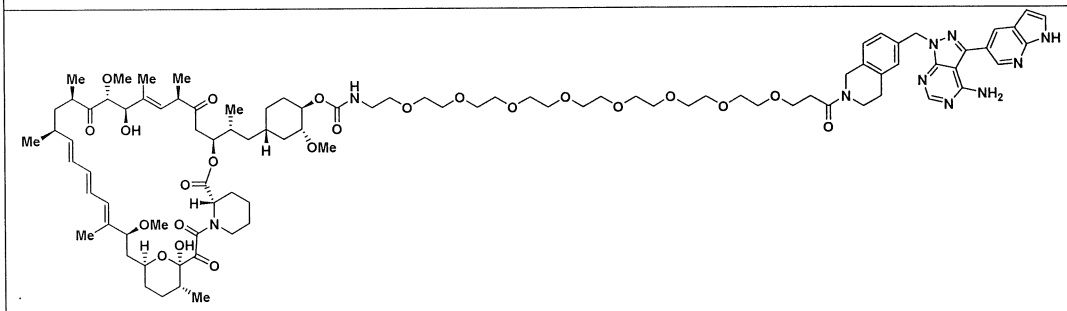
Ví dụ 4



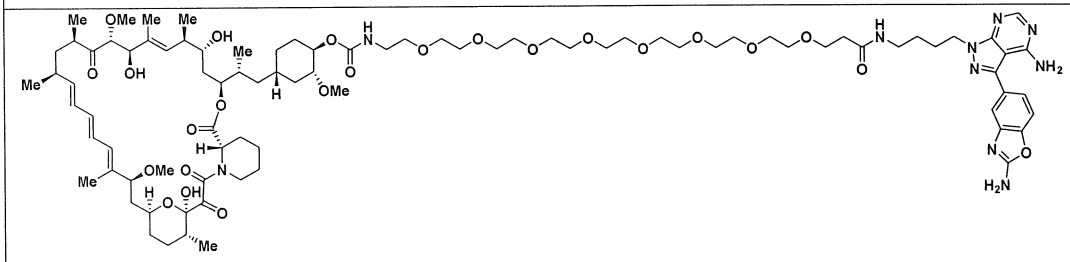
Ví dụ 5



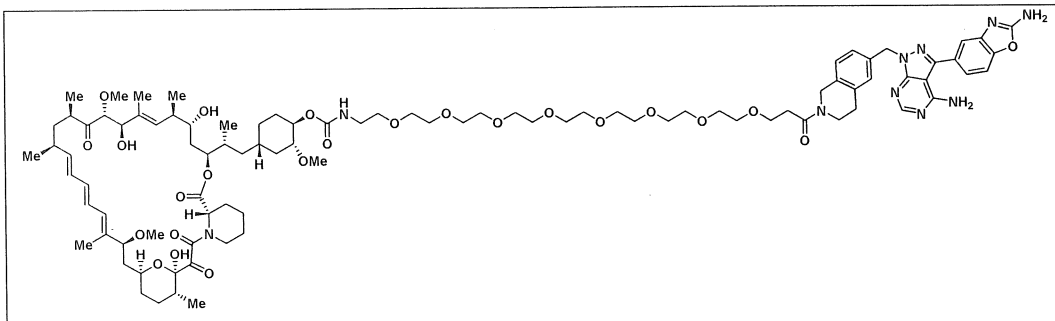
Ví dụ 6



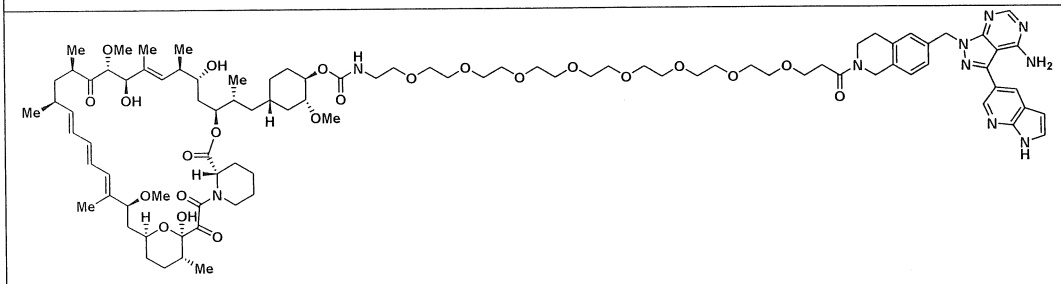
Ví dụ 7



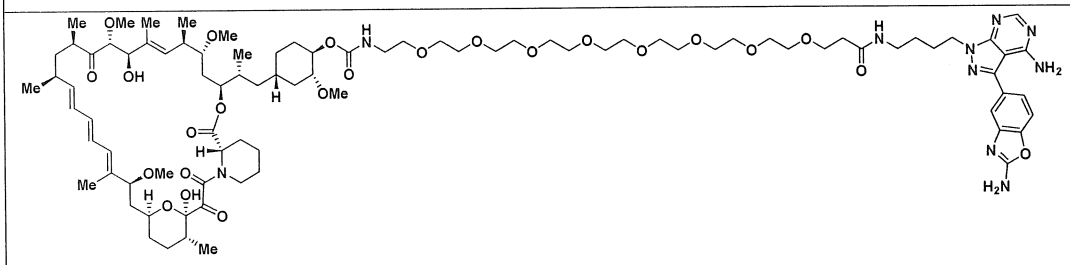
Ví dụ 8



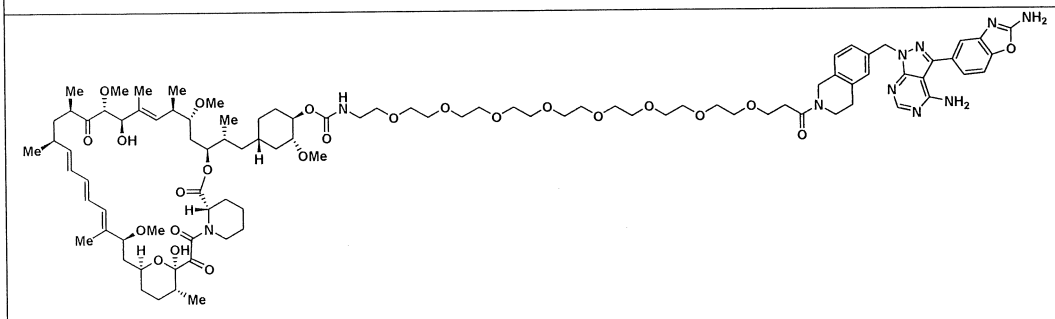
Ví dụ 9



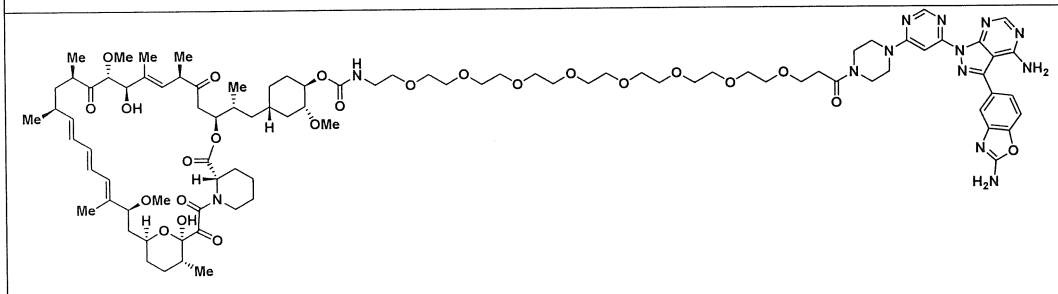
Ví dụ 10



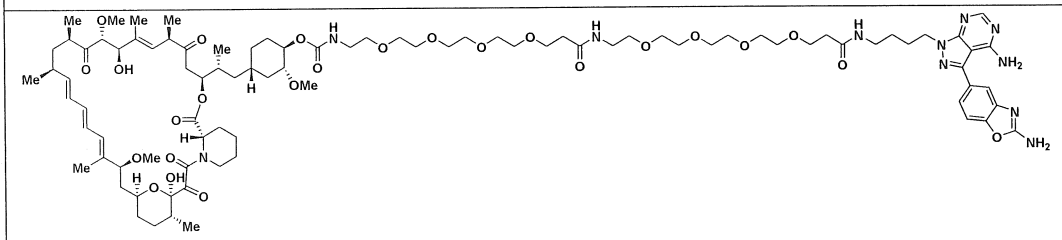
Ví dụ 11



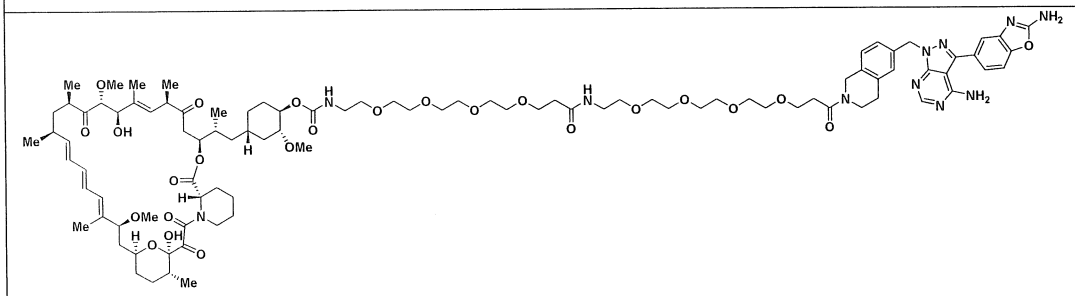
Ví dụ 12



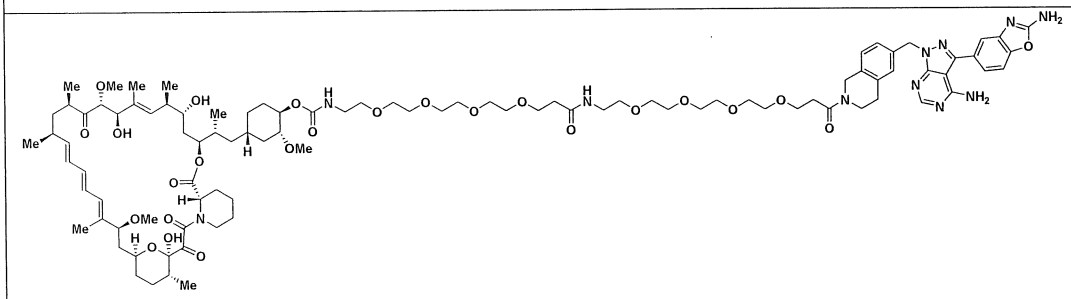
Ví dụ 13



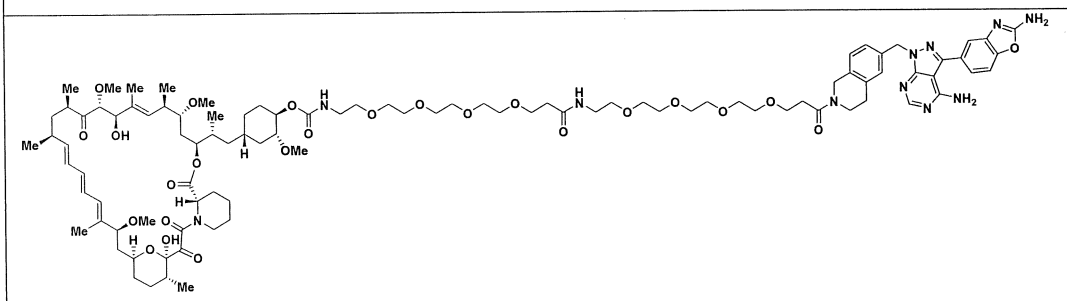
Ví dụ 14



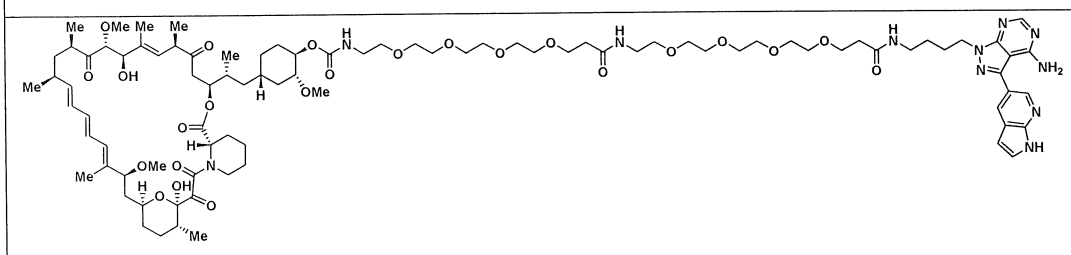
Ví dụ 15



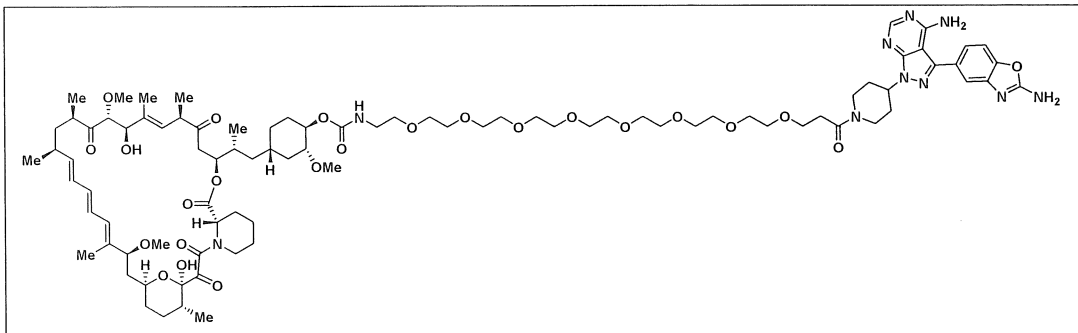
Ví dụ 16



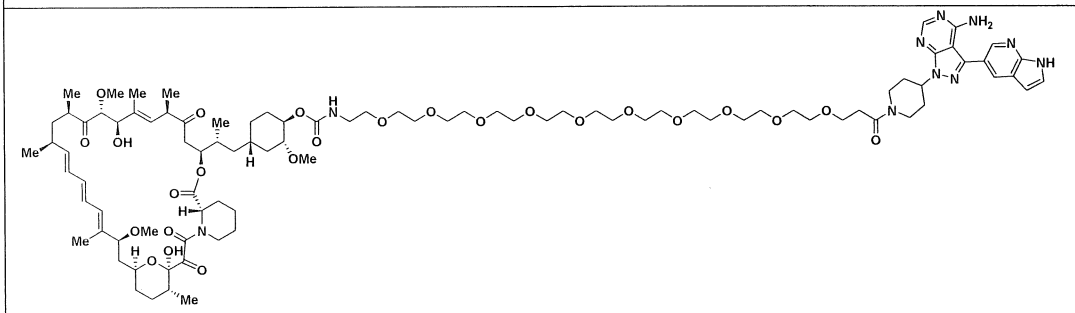
Ví dụ 17



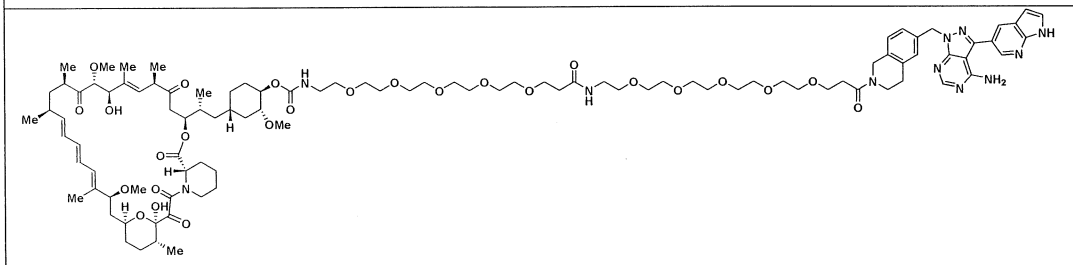
Ví dụ 18



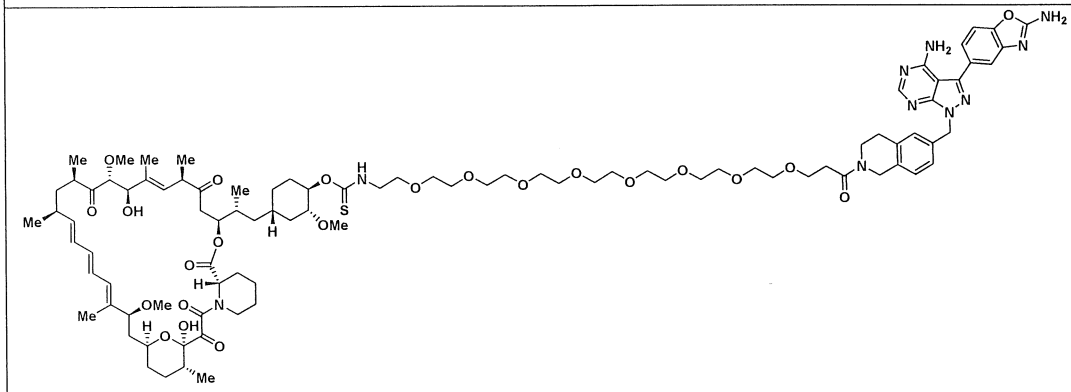
Ví dụ 19



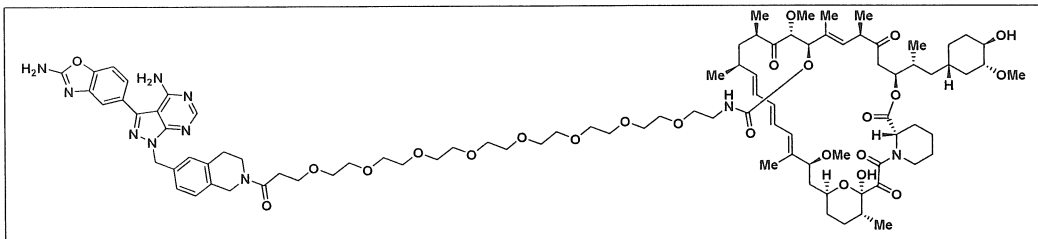
Ví dụ 20



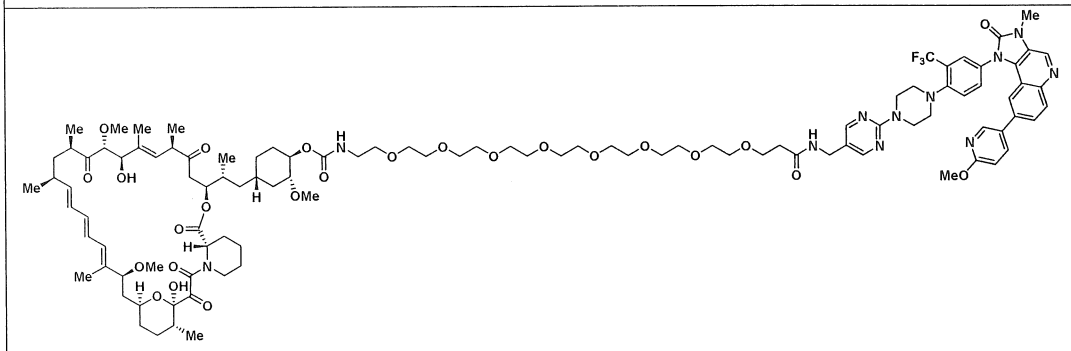
Ví dụ 21



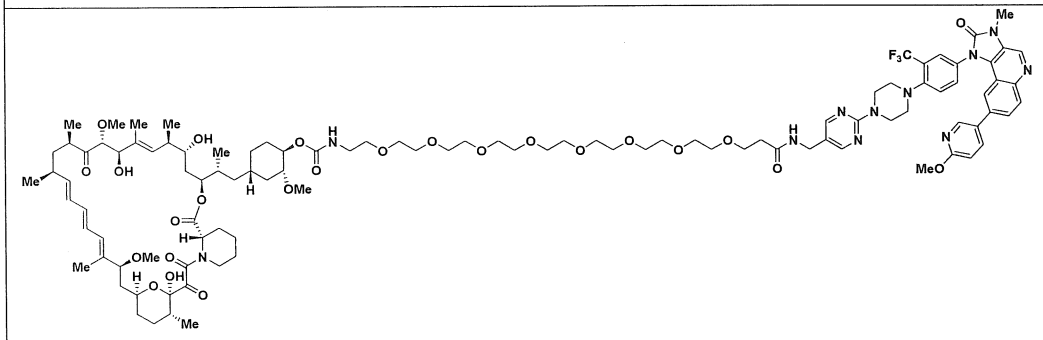
Ví dụ 22



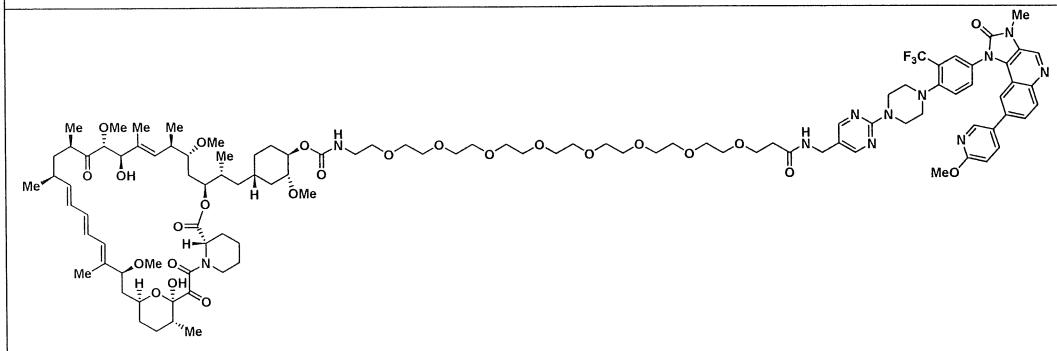
Ví dụ 23



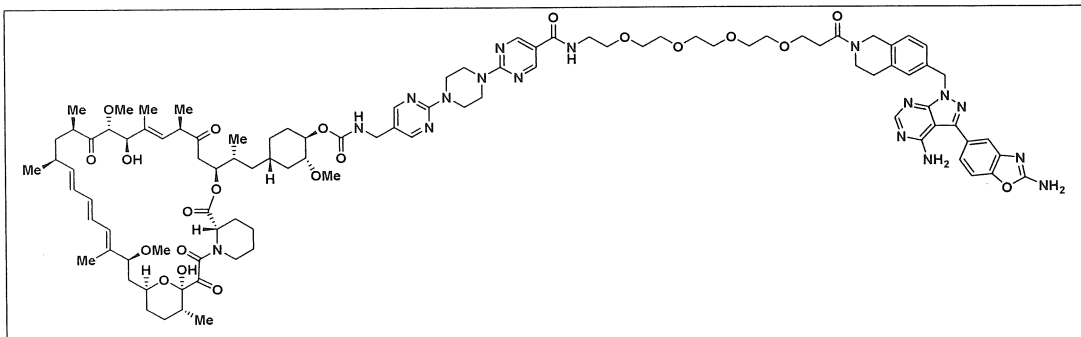
Ví dụ 24



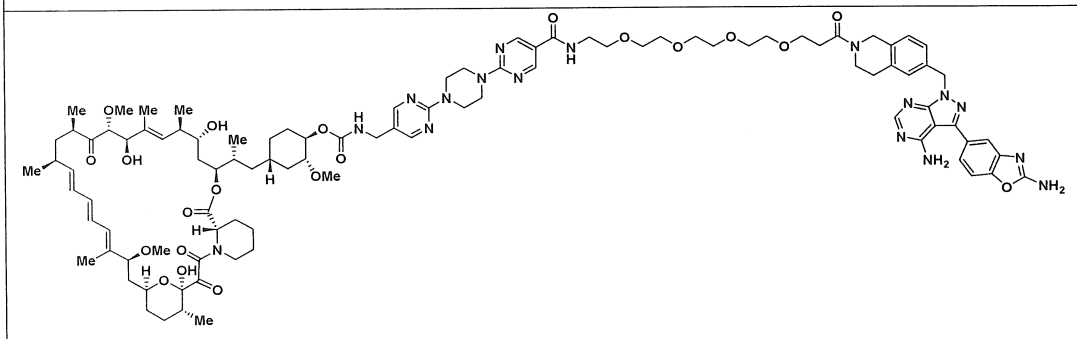
Ví dụ Ví dụ 25



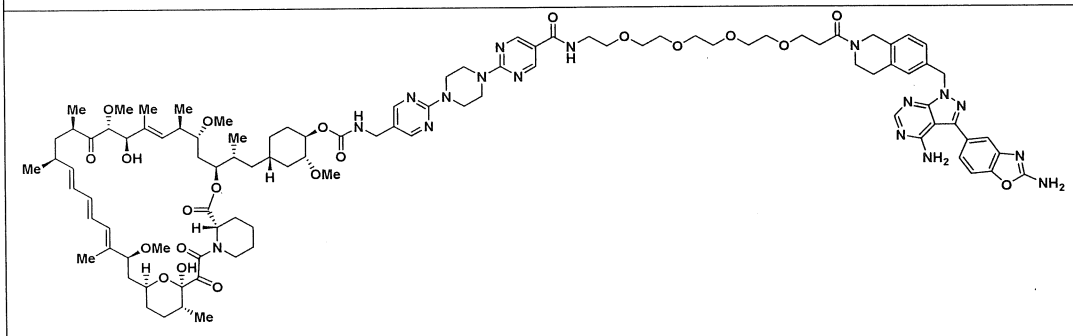
Ví dụ 26



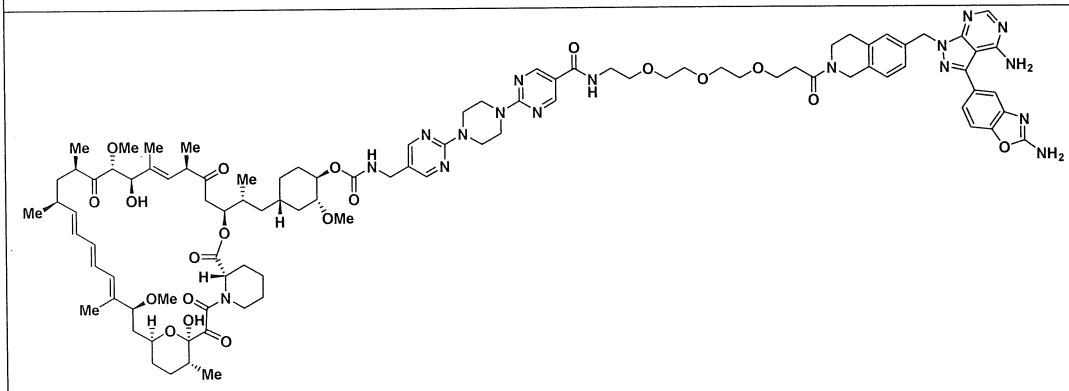
Ví dụ 27



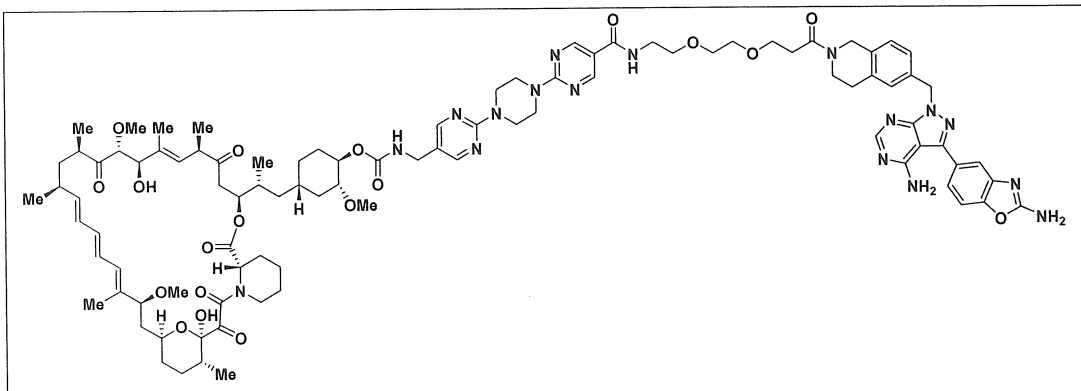
Ví dụ 28



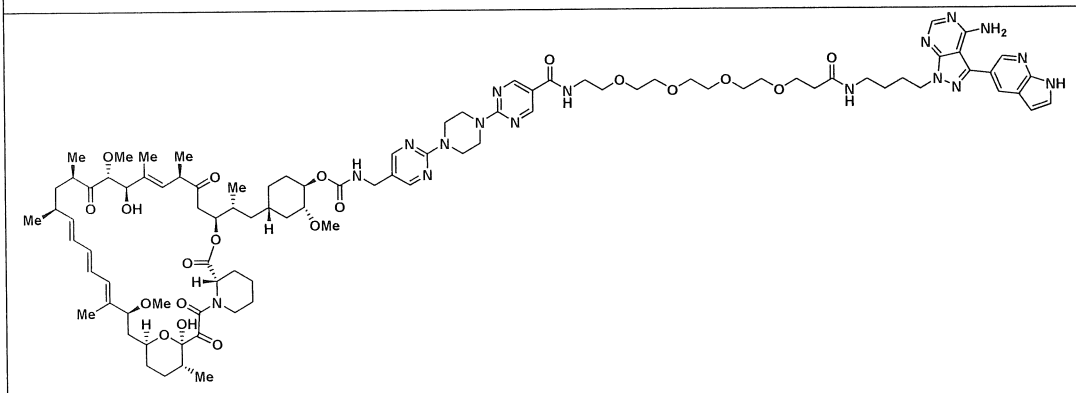
Ví dụ 29



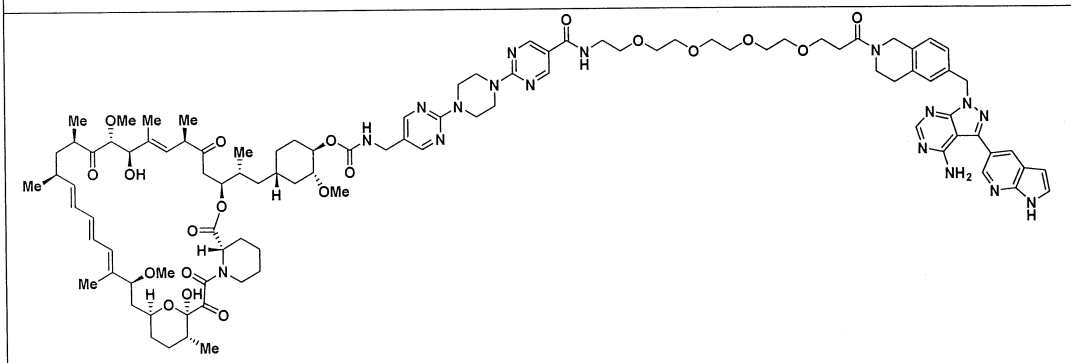
Ví dụ 30



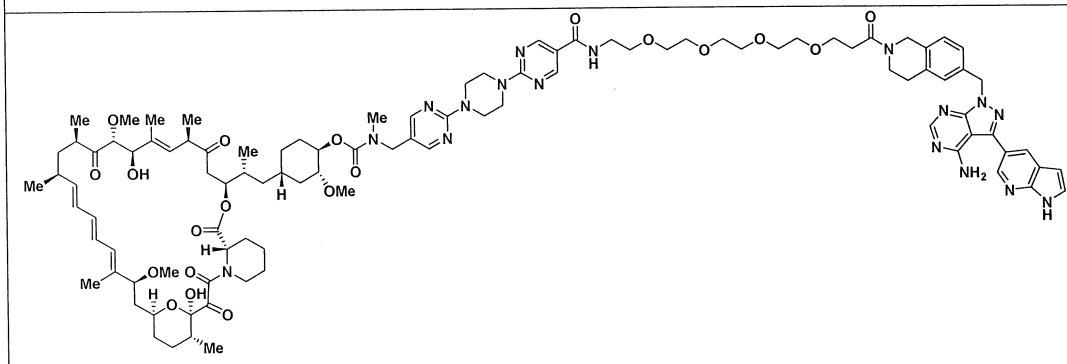
Ví dụ 31



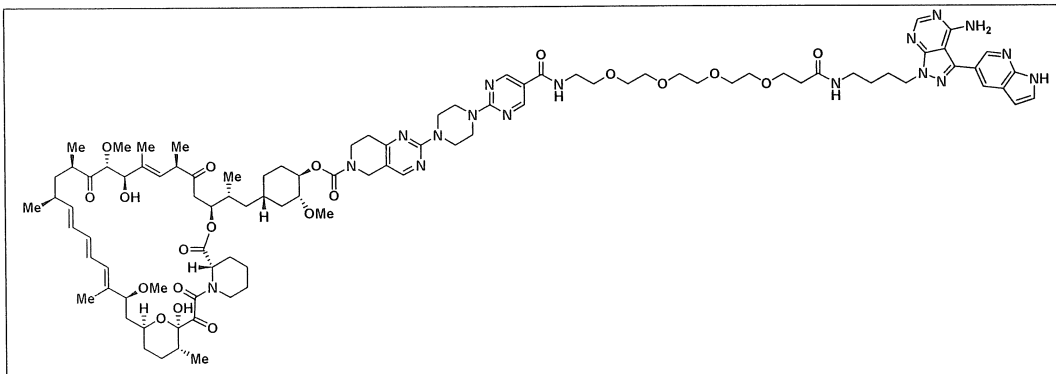
Ví dụ 32



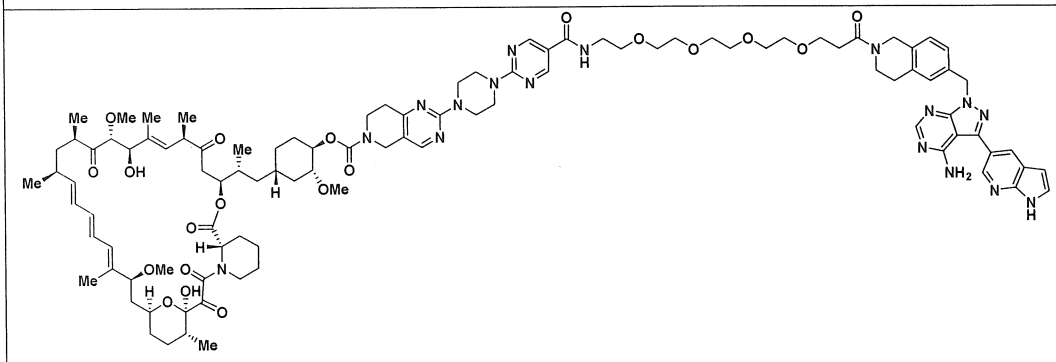
Ví dụ 33



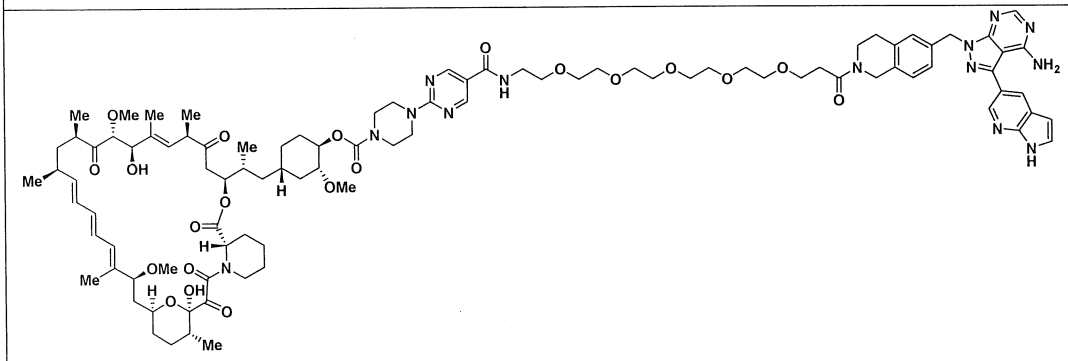
Ví dụ 34



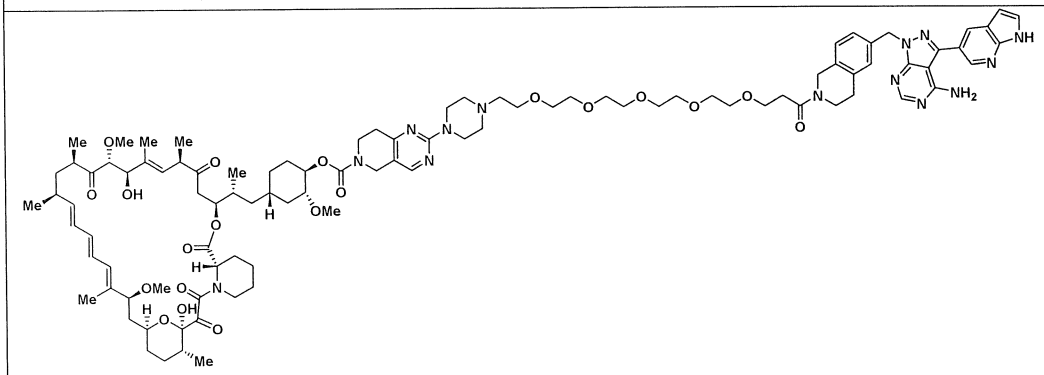
Ví dụ 35



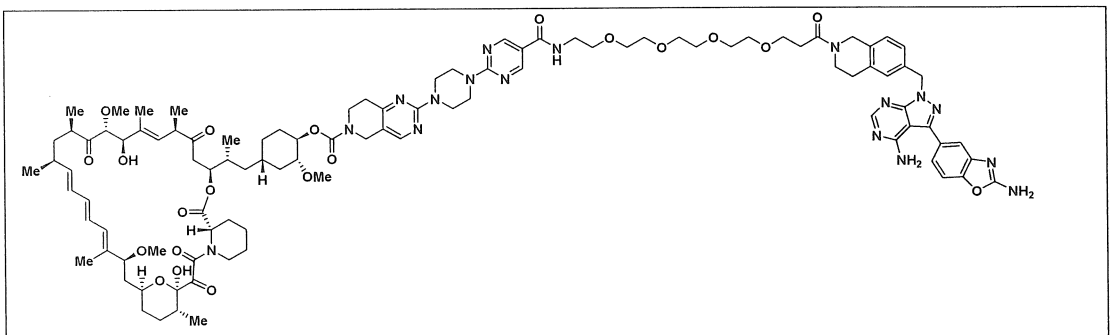
Ví dụ 36



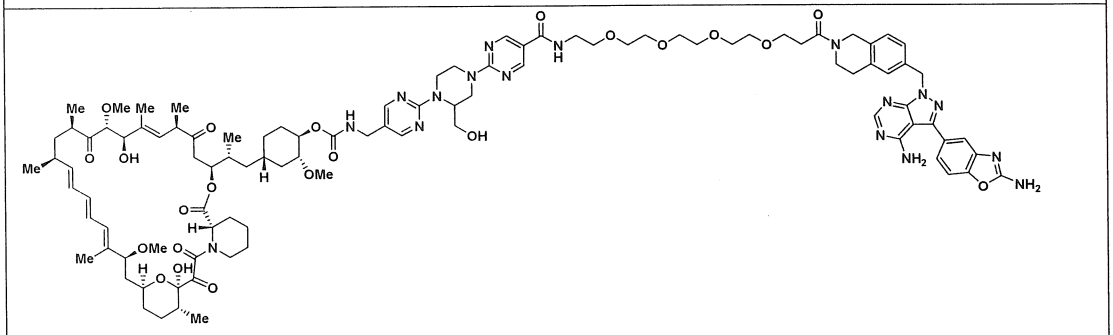
Ví dụ 37



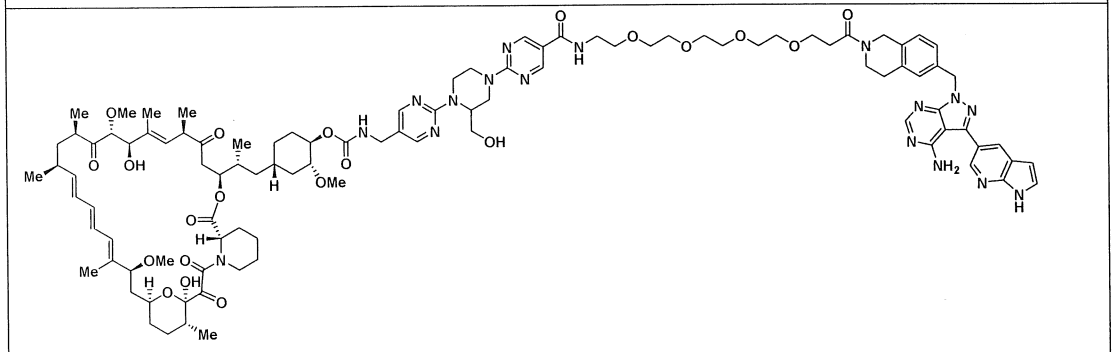
Ví dụ 38



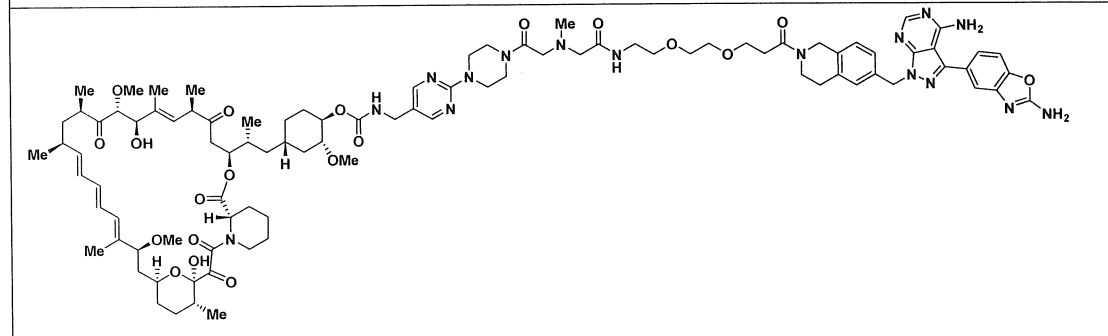
Ví dụ 39



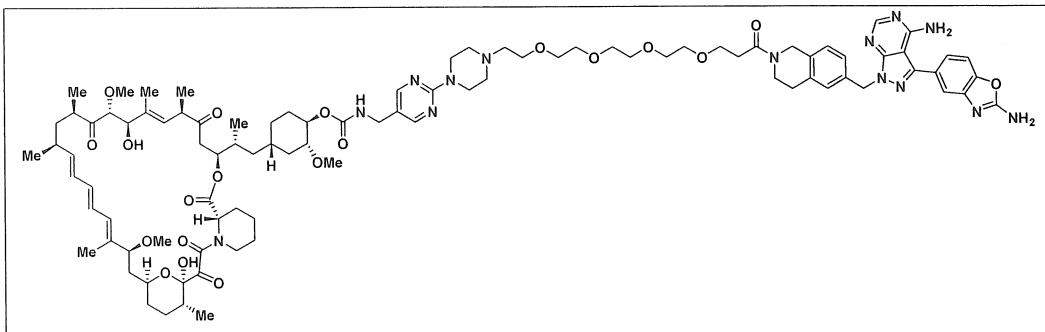
Ví dụ 40



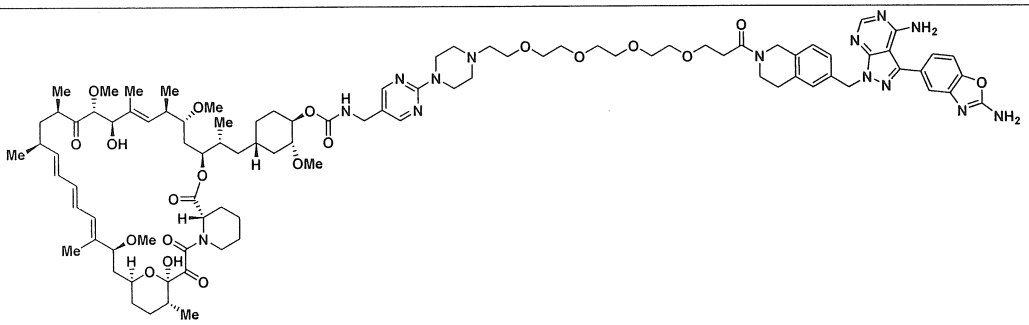
Ví dụ 41



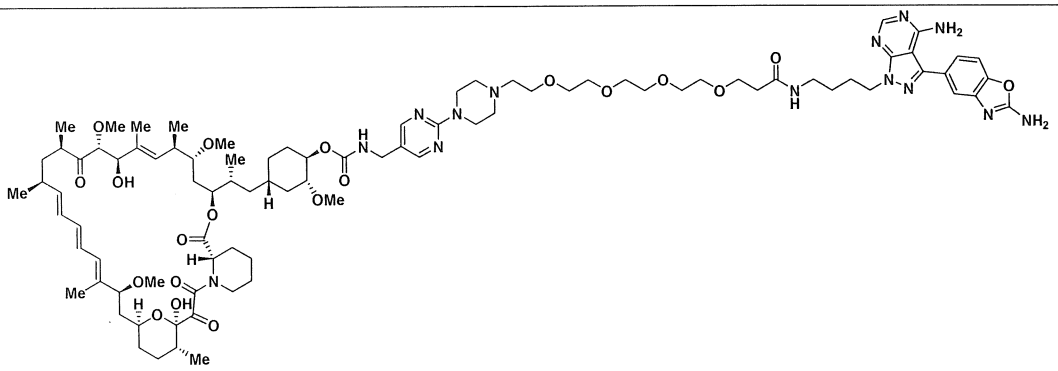
Ví dụ 42



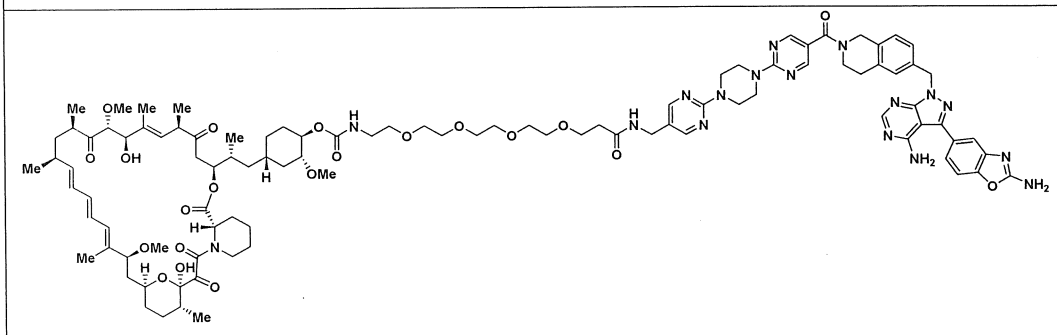
Ví dụ 43



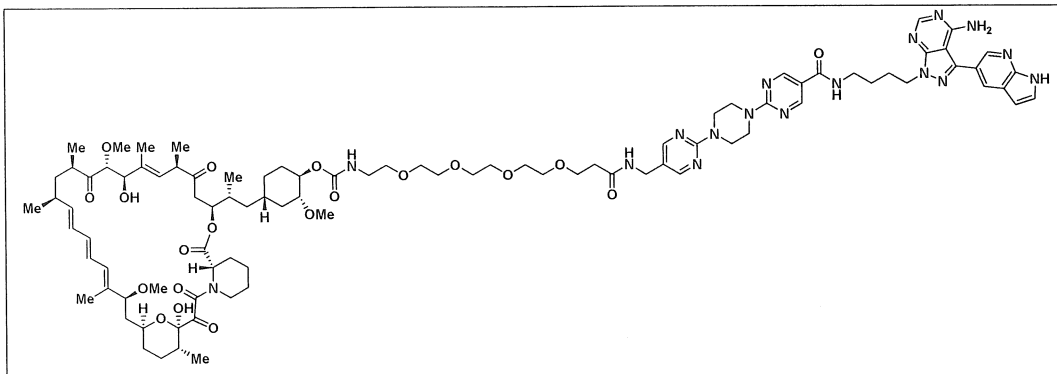
Ví dụ 44



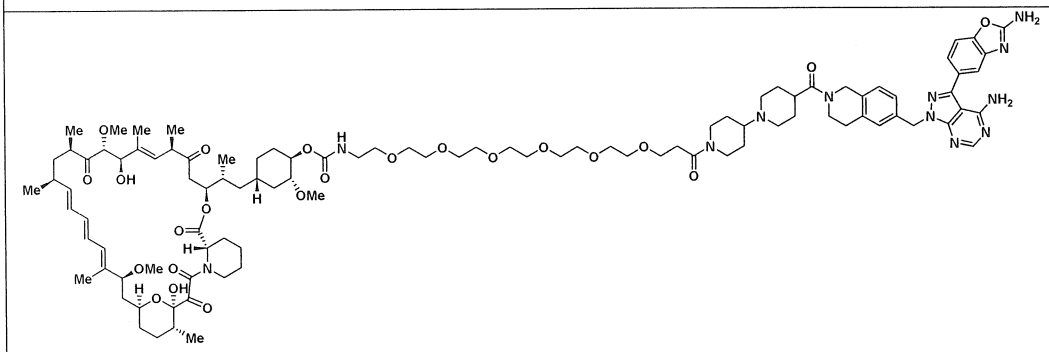
Ví dụ 45



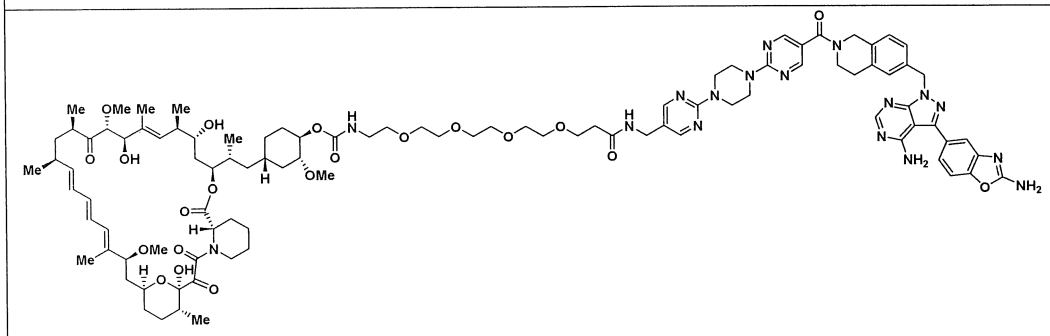
Ví dụ 46



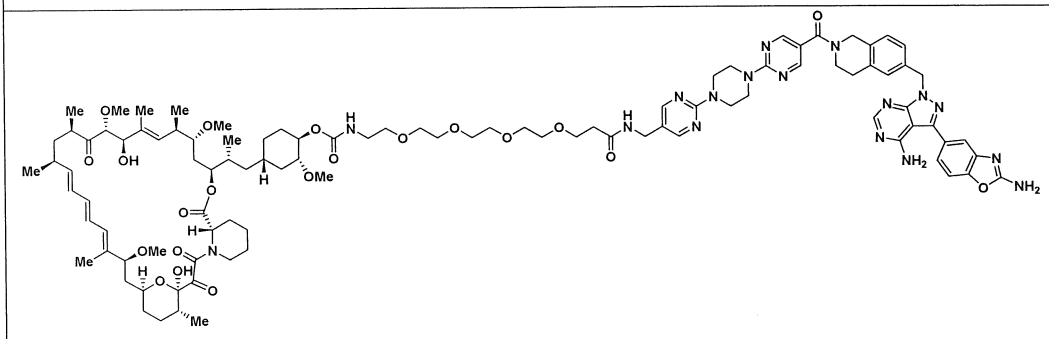
Ví dụ 47



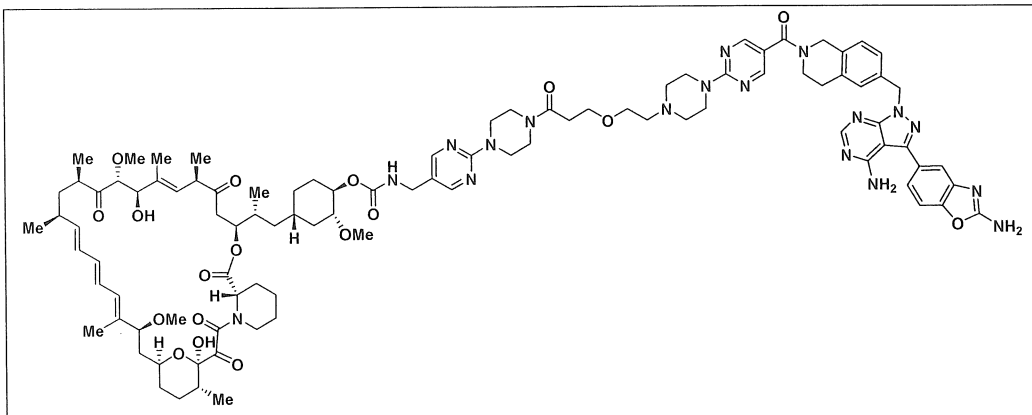
Ví dụ 48



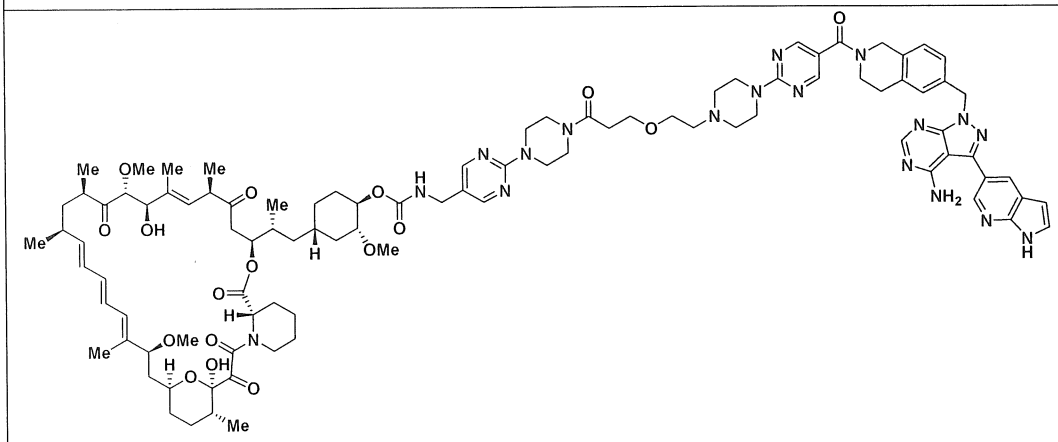
Ví dụ 49



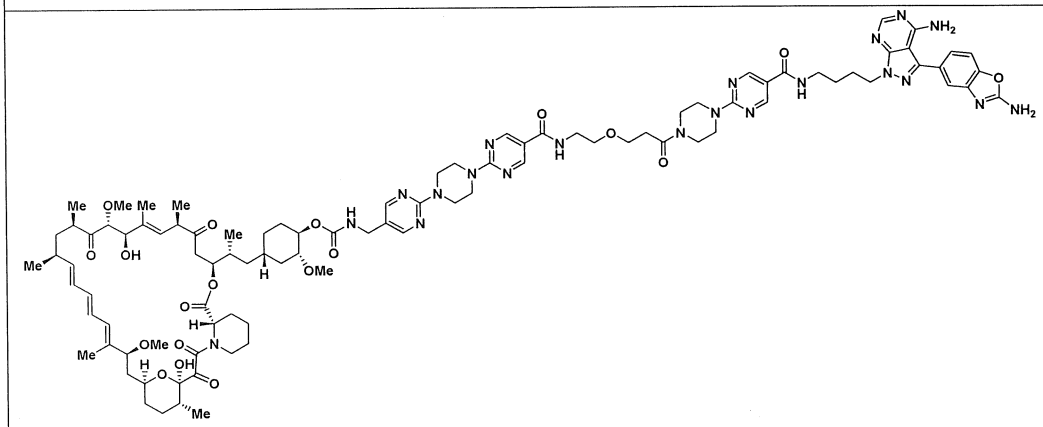
Ví dụ 50



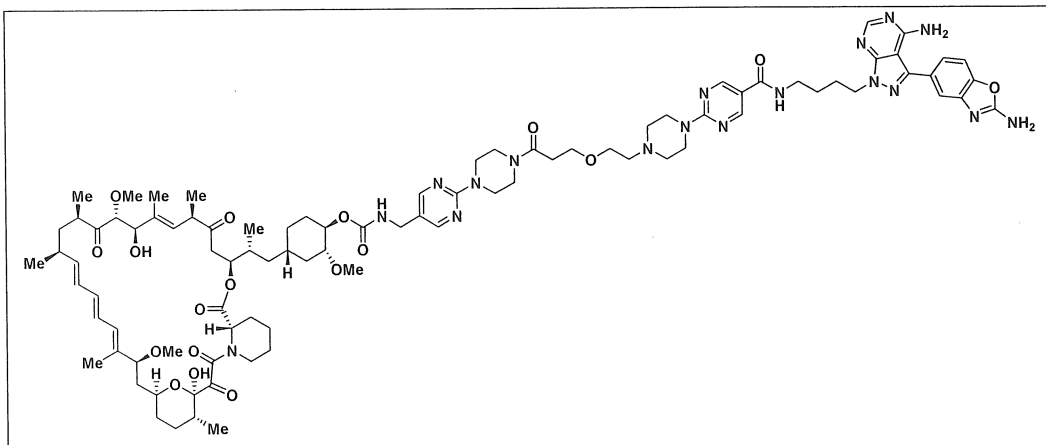
Ví dụ 51



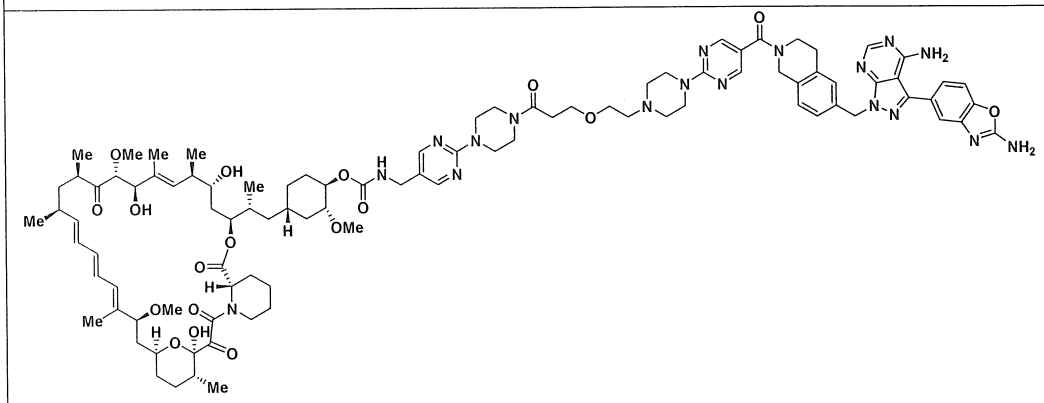
Ví dụ 52



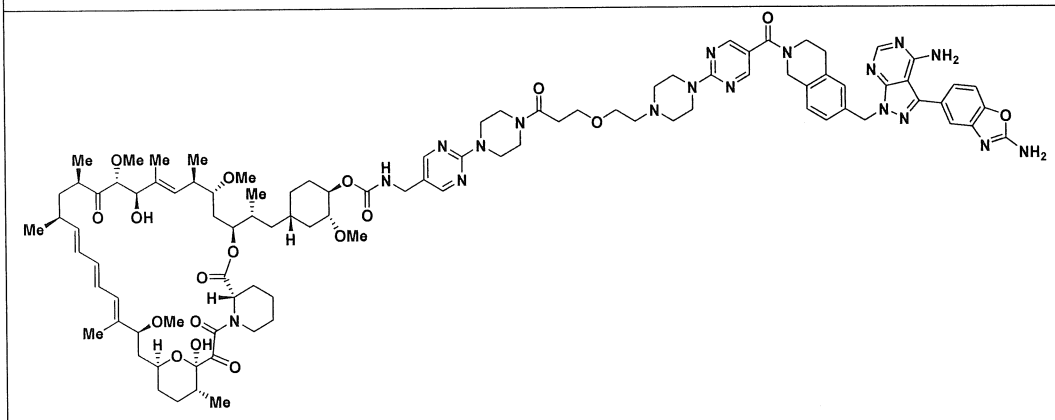
Ví dụ 53



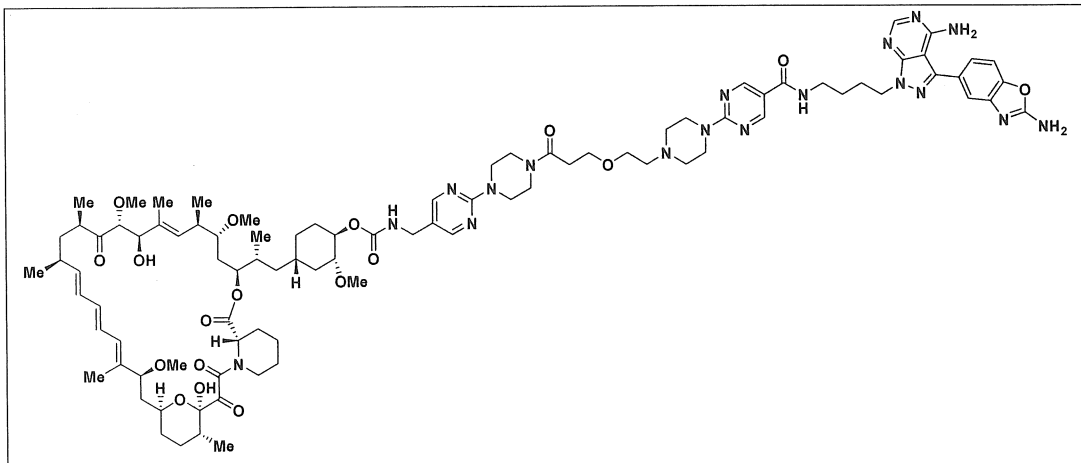
Ví dụ 54



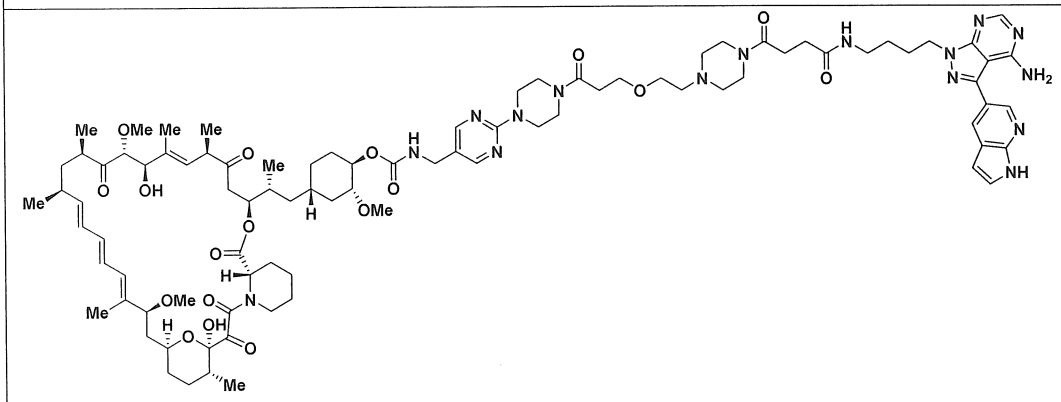
Ví dụ 55



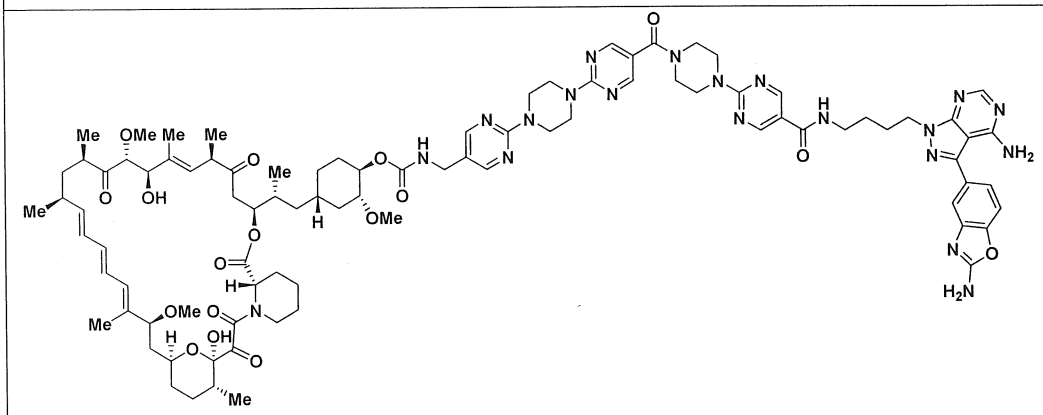
Ví dụ 56



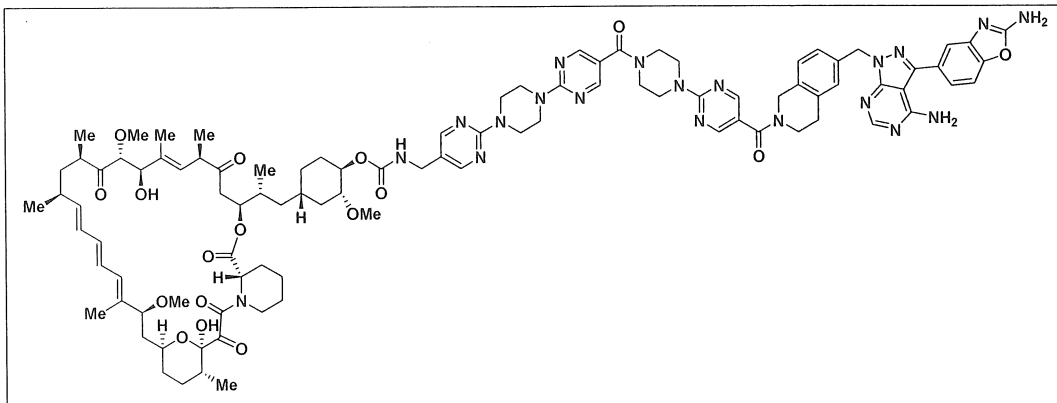
Ví dụ 57



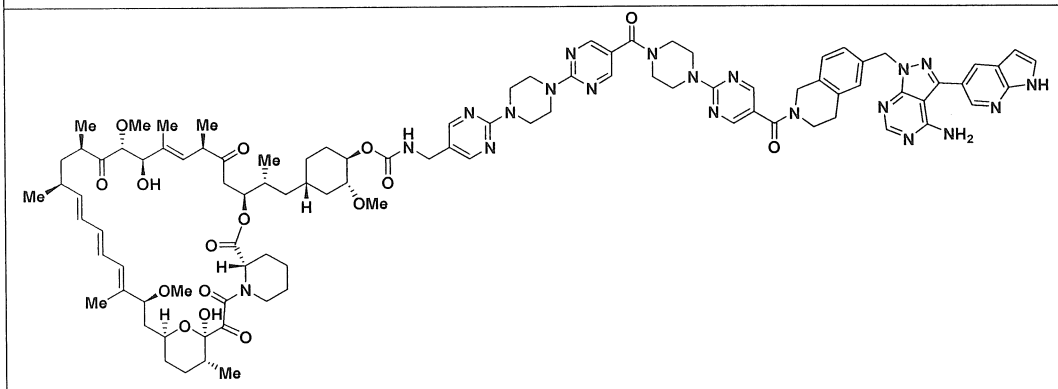
Ví dụ 58



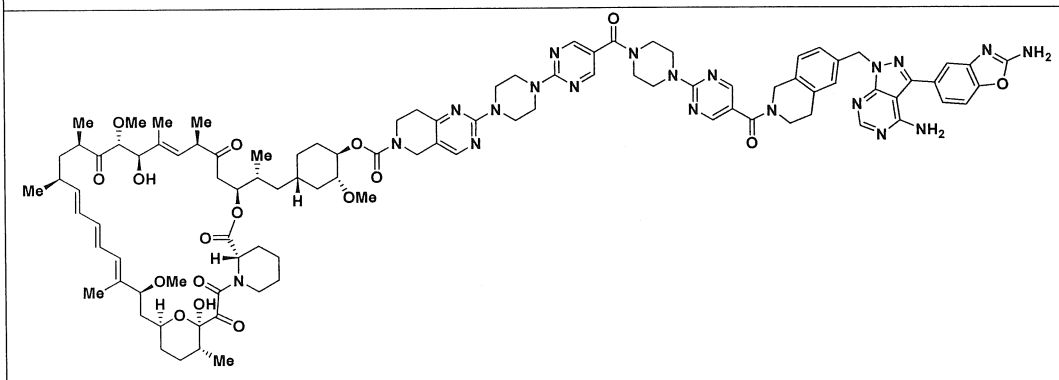
Ví dụ 59



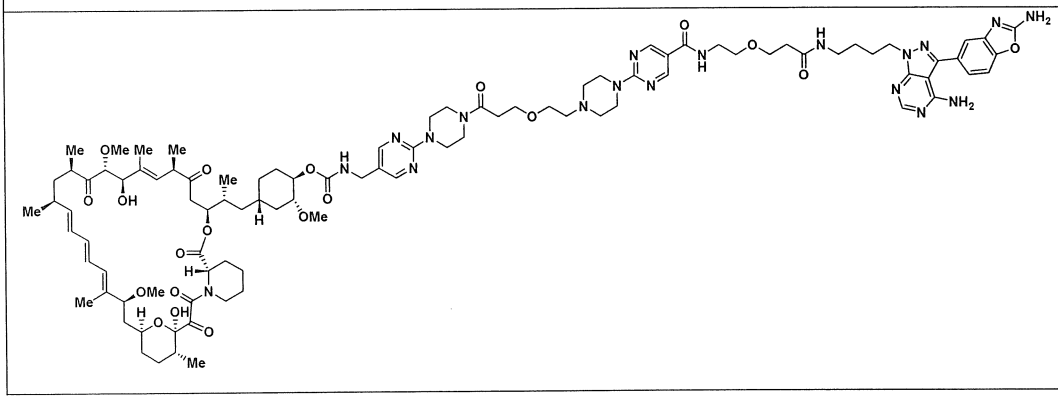
Ví dụ 60



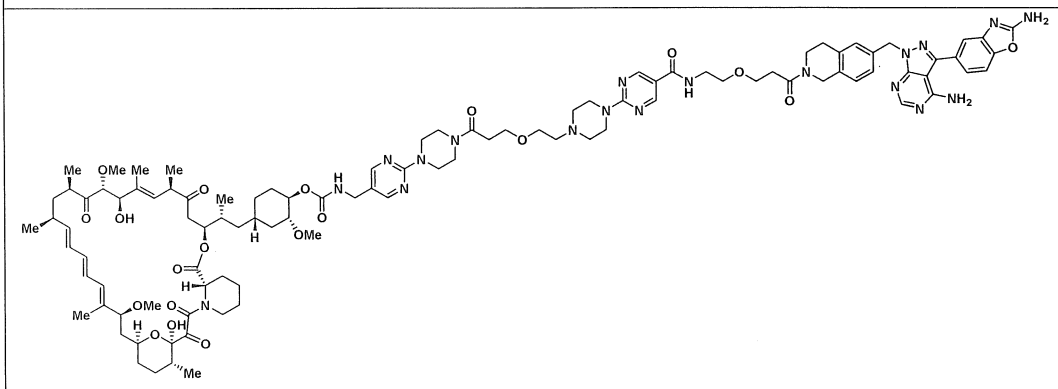
Ví dụ 61



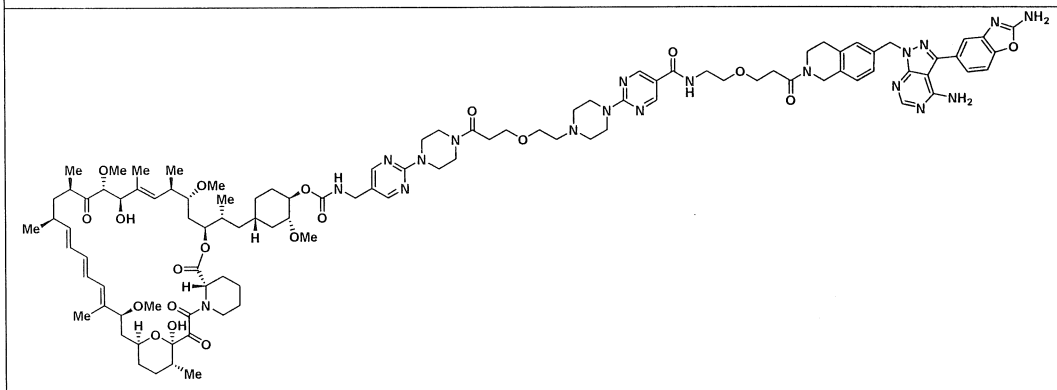
Ví dụ 62



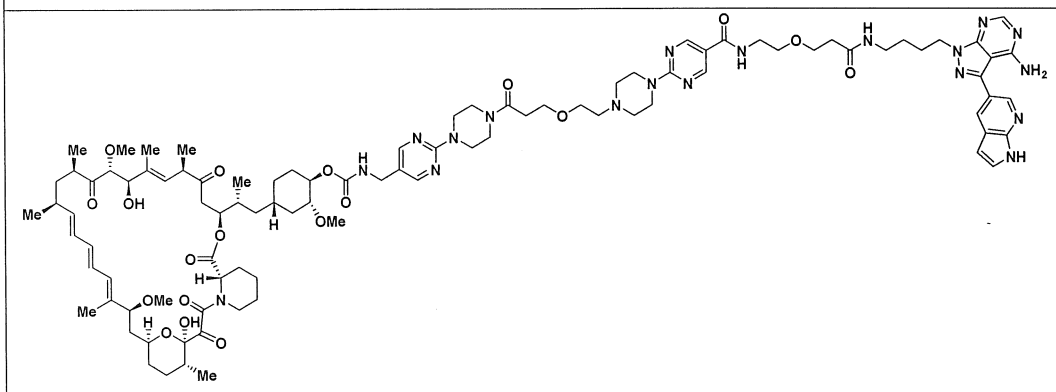
Ví dụ 63



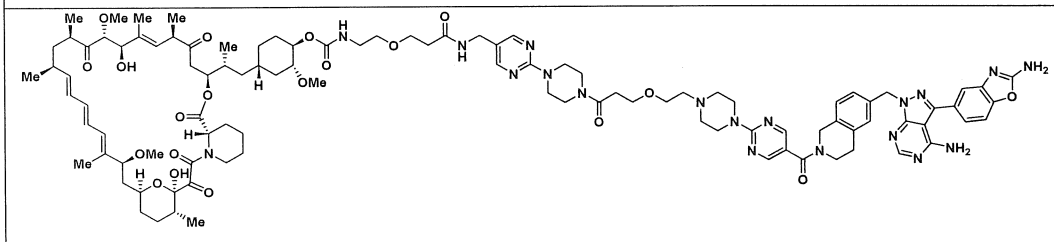
Ví dụ 64



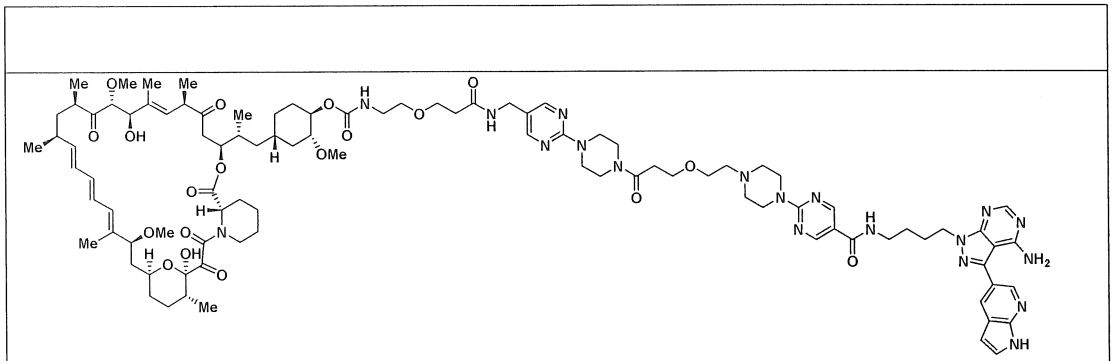
Ví dụ 65



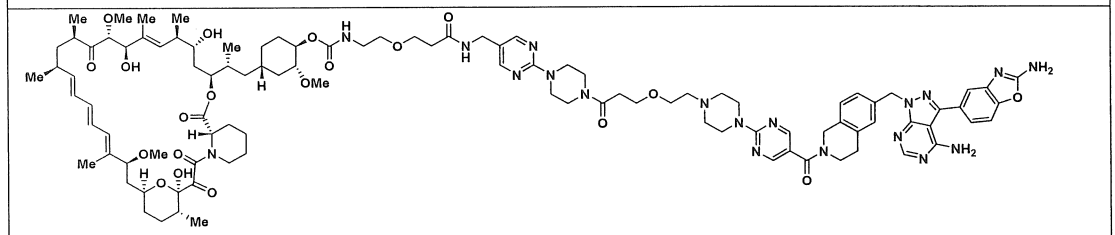
Ví dụ 66



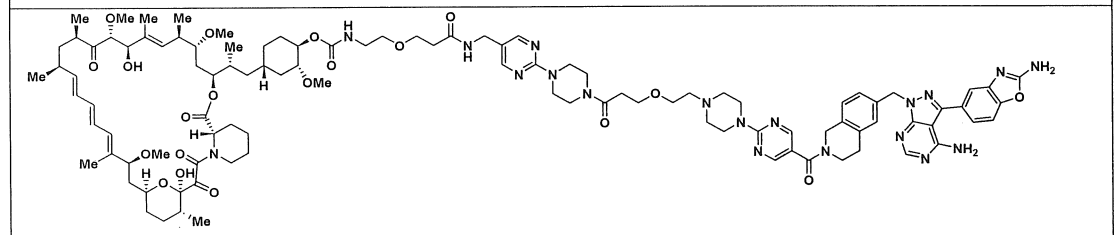
Ví dụ 67



Ví dụ 68



Ví dụ 69



Ví dụ 70

hoặc muối dược dụng hoặc đồng phân của chúng.

Phương án I-61. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một trong số chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Phương án I-62. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian bao gồm việc áp dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án I-63. Phương pháp ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian bao gồm việc áp dụng cho đối tượng bị

hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án I-64. Phương pháp làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian bao gồm việc áp dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án I-65. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-62 đến I-64, trong đó bệnh là ung thư hoặc bệnh qua trung gian miễn dịch.

Phương án I-66. Phương pháp theo Phương án I-65, trong đó bệnh ung thư được chọn từ các khối u não và thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư trung biểu mô, ung thư bạch huyết, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư biểu mô thận, ung thư gan, ung thư buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư da, u ác tính, ung thư thần kinh, ung thư lá lách, ung thư tuyến tụy, rối loạn tăng sinh máu, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư âm hộ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dương vật, ung thư xương, ung thư cơ, ung thư mô mềm, ung thư ruột hoặc trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư bàng quang, ung thư ống mật, ung thư mắt, khối u mô đệm đường tiêu hóa và khối u nội tiết thần kinh.

Phương án I-67. Phương pháp theo Phương án I-65, trong đó bệnh qua trung gian miễn dịch được lựa chọn từ sự đề kháng bằng cách cấy ghép tim, thận, gan, tủy, da, giác mạc, phổi, tụy, ruột, chi, cơ, dây thần kinh, tá tràng, ruột non, hoặc tế bào đảo tụy; các bệnh ghép đối với vật chủ do ghép tủy sống; viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường tuyp I, viêm màng bồ đào, viêm não tủy dị ứng và viêm cầu thận.

Phương án I-68. Phương pháp điều trị ung thư bao gồm việc áp dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án I-69. Phương pháp theo Phương án I-68, trong đó bệnh ung thư được chọn từ các khối u não và thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư trung biểu mô, ung thư bạch huyết, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư biểu mô thận, ung thư gan, ung thư buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư da, u ác tính, ung thư thần kinh, ung thư lá lách, ung thư tuyến tụy, rối loạn tăng sinh máu, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư âm hộ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dương vật, ung thư xương, ung thư cơ, ung thư mô mềm, ung thư ruột hoặc trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư bàng quang, ung thư ống mật, ung thư mắt, khối u mô đệm đường tiêu hóa và khối u nội tiết thần kinh.

Phương án I-70. Phương pháp điều trị bệnh qua trung gian miễn dịch bao gồm việc áp dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án I-71. Phương pháp theo Phương án I-70, trong đó bệnh qua trung gian miễn dịch được lựa chọn từ sự đề kháng bằng cách cấy ghép tim, thận, gan, tủy, da, giác mạc, phổi, tụy, ruột, chi, cơ, dây thần kinh, tá tràng, ruột non, hoặc tế bào đảo tụy; các bệnh ghép đối với vật chủ do ghép tủy sống; viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường tuyp I, viêm màng bồ đào, viêm não tủy dị ứng và viêm cầu thận.

Phương án I-72. Phương pháp điều trị tình trạng liên quan đến tuổi bao gồm việc áp dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án I-73. Phương pháp theo Phương án I-72, trong đó tình trạng liên quan đến tuổi được chọn từ suy nhược cơ, teo da, suy mòn cơ, teo não, xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, khí thũng phổi, loãng xương, viêm xương khớp, huyết áp cao, rối loạn cương dương, sa sút trí tuệ, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, đục thủy tinh thể, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, ung thư tuyến tiền liệt, đột quỵ, giảm tuổi thọ, suy giảm chức năng thận và mất thính giác do tuổi tác, khuyết tật vận động liên quan đến lão hóa (ví dụ: ốm yếu), suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ do tuổi tác, suy giảm trí nhớ, cứng gân, rối loạn chức năng tim như phì đại tim, rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương, tăng sinh miễn dịch, ung thư, béo phì và tiểu đường.

Phương án I-74. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian.

Phương án I-75. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian.

Phương án I-76. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị ung thư.

Phương án I-77. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Phương án I-78. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh qua trung gian miễn dịch.

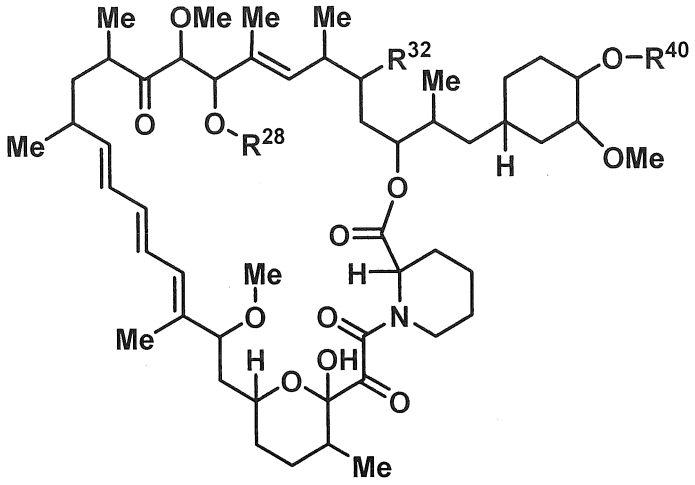
Phương án I-79. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc điều trị bệnh qua trung gian miễn dịch.

Phương án I-80. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị tình trạng liên quan đến tuổi tác.

Phương án I-81. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ I-1 đến I-60, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc điều trị bệnh liên quan đến tuổi tác.

Một số phương án của sáng chế này là Phương án II, như sau:

Phương án II-1. Hợp chất có công thức Ic:



(Ic)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, =O, -OR^3, -N_3, hoặc –O-C(=Z^1)-R^{32a};

R^{28} là –H, (C_1-C_6)alkyl, hoặc –C(=Z^1)-R^{28a};

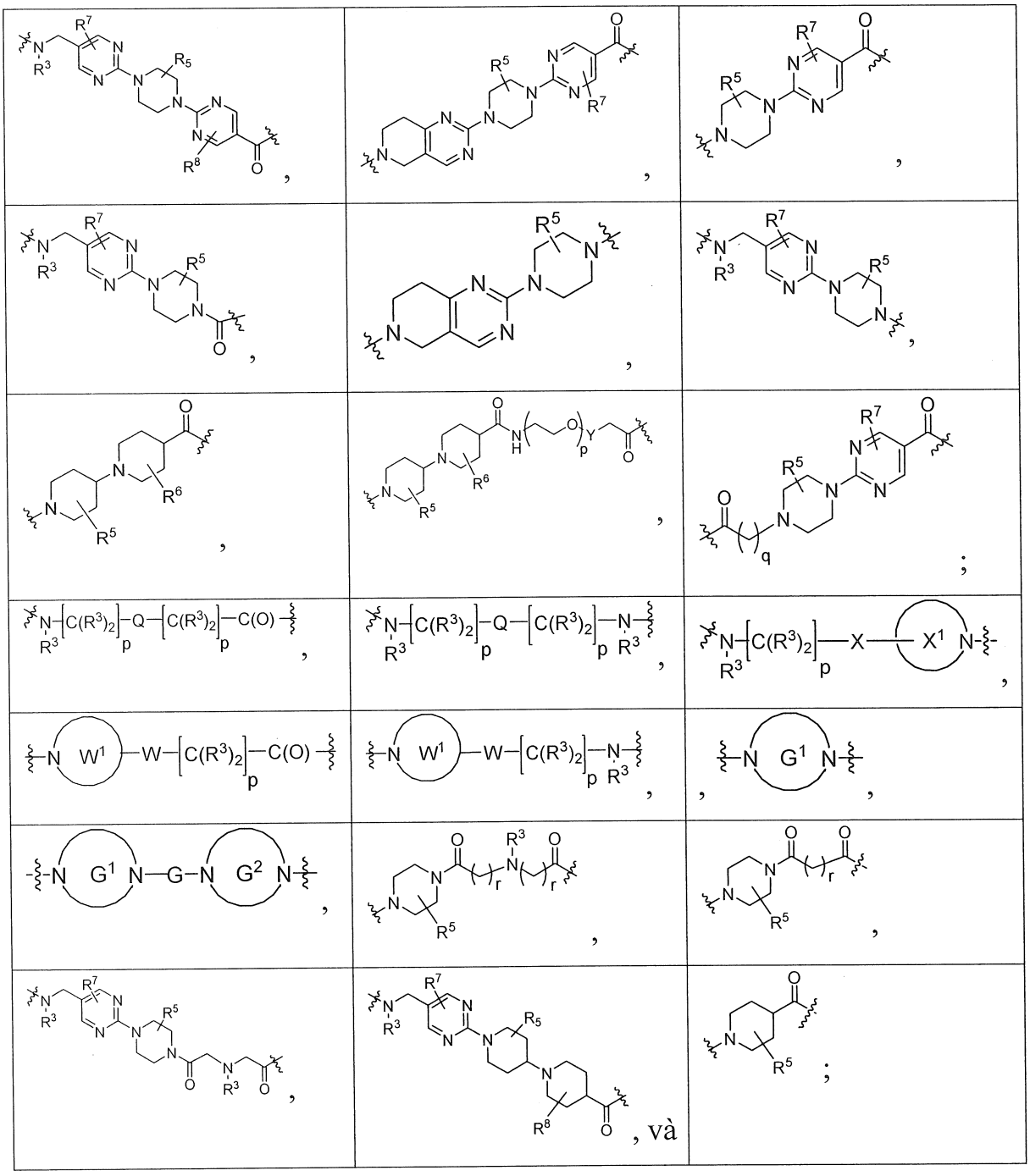
R^{40} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{40a};

trong đó khi R^{28} và R^{40} là H, thì R^{32} không phải là =O;

mỗi Z^1 độc lập là O hoặc S;

R^{28a}, R^{32a}, và R^{40a} độc lập là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-(C_1-C_6)alkyl; hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế với 1-5 nhóm thế được chọn từ –NO_2 và halogen;

A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ



trong đó liên kết phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$ hoặc L^2; và trong đó liên kết phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3;

mỗi Q độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

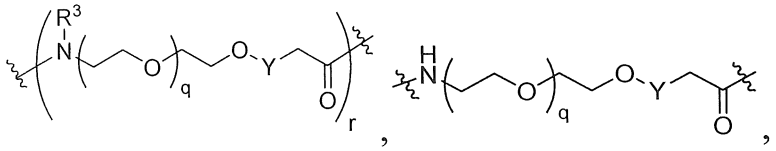
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

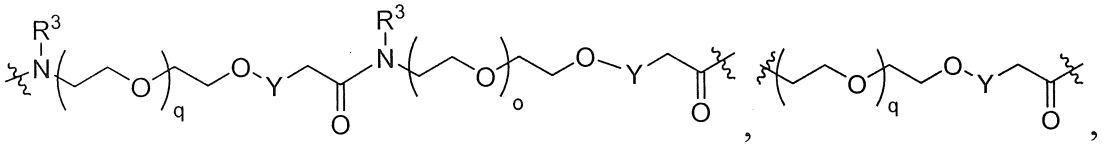
mỗi G độc lập không có hoặc có vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

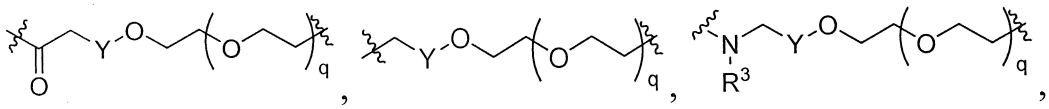
mỗi L^1 độc lập được chọn từ



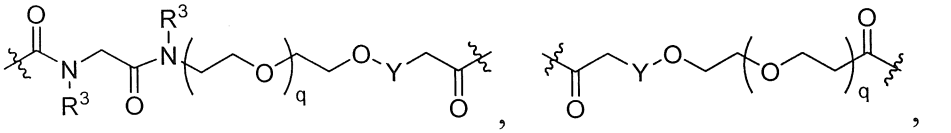
,



,



,

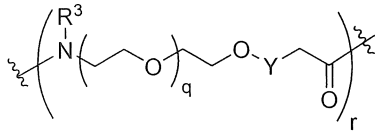
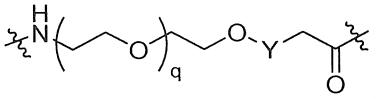
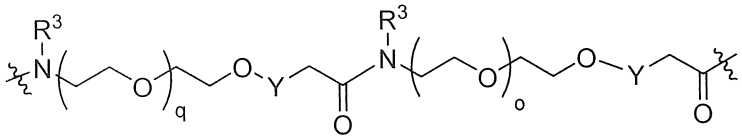
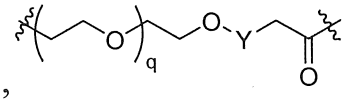
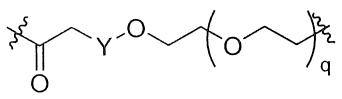
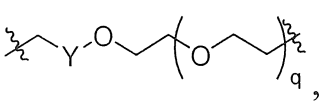
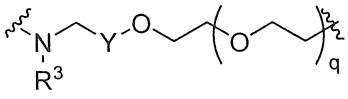
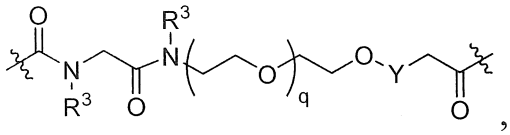
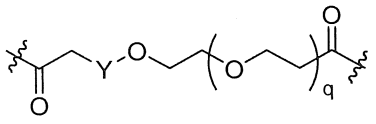
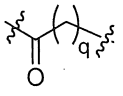


,

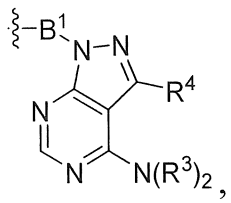
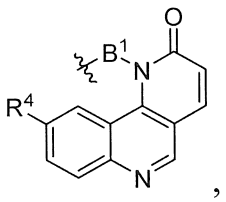
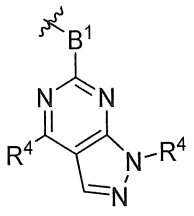
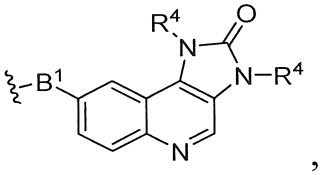
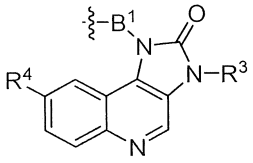
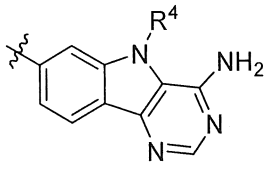
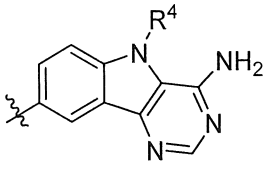
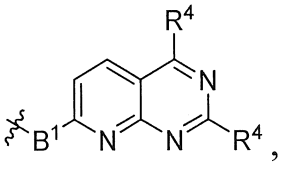
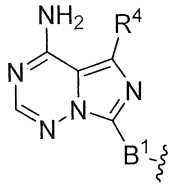
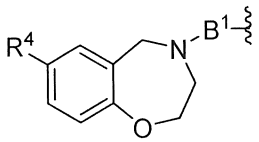
và

;

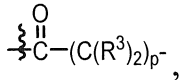
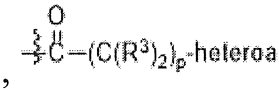
L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

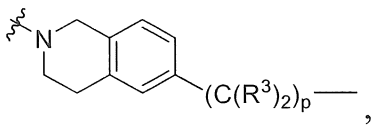
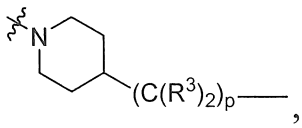
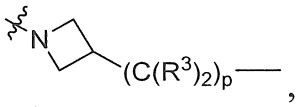
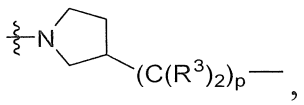
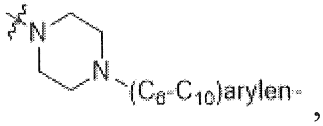
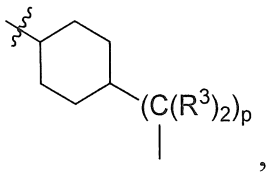
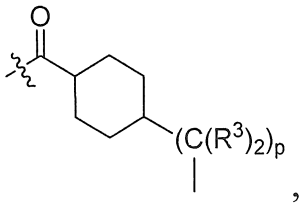
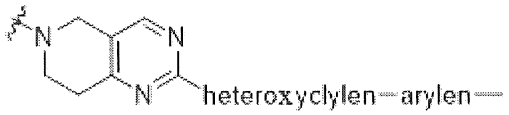
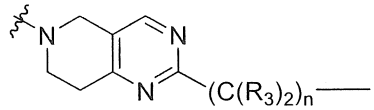











mỗi B độc lập được chọn từ

và ;

mỗi B^1 độc lập được chọn từ $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$arylen-$(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-$(C(R^3)_2)_n-$, $-(C_6-C_{10})$arylen-, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-, $-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , , $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2$–arylen-C(O)–, và $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-S(O)_2$–arylen-$(C(R^3)_2)_n$–, trong đó liên kết - phía bên trái của B^1, như hình vẽ, được liên kết với A^2, L^3, hoặc L^1; và trong đó heteroarylen, heteroxyclylen, và arylen độc lập với nhau được thế tùy chọn với alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, halogen, hoặc hydroxyl;

mỗi R^3 độc lập là H hoặc $(C_1$-$C_6)$alkyl;

mỗi R^4 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, heteroaryl có 5-12 cạnh, heteroxyclyl có 5-12 cạnh, $(C_6$-$C_{10})$aryl, trong đó heteroaryl, heteroxyclyl, và aryl được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$, $-OR^3$, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, -$(C_1$-$C_6)$alkylen-heteroaryl, -$(C_1$-$C_6)$alkylen-CN, $-C(O)NR^3$-heteroaryl, hoặc $-C(O)NR^3$-heteroxyclyl;

mỗi R^5 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^6 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^7 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $-C(O)OR^3$, hoặc $–N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với $–N(R^3)_2$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^8 độc lập là H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, -C(O)OR^3, hoặc –$N(R^3)_2$, trong đó alkyl của $(C_1$-$C_6)$alkyl được thế tùy chọn với –$N(R^3)_2$ hoặc -OR^3;

mỗi Y độc lập là $C(R^3)_2$ hoặc một liên kết;

mỗi n độc lập là số nguyên từ 1 đến 12;

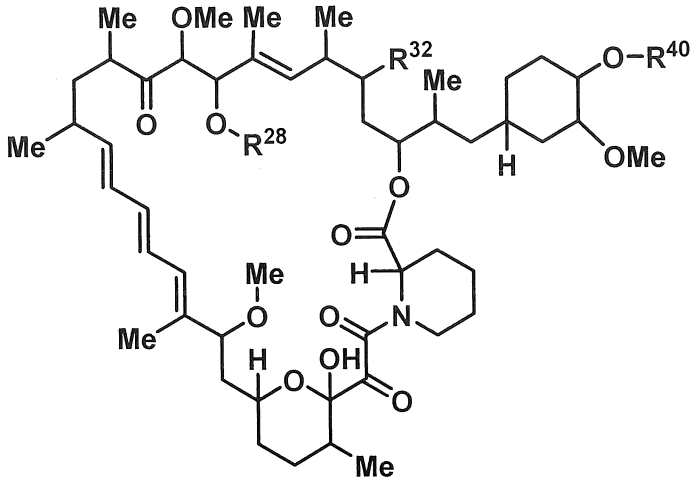
mỗi o độc lập là số nguyên từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là số nguyên từ 0 đến 12;

mỗi q độc lập là số nguyên từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là số nguyên từ 1 đến 6.

Phương án II-1A. Hợp chất có công thức Ia:



(Ia)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó:

R^{32} là –H, =O, -OR^3, -N_3, hoặc –O-C(=Z^1)-R^{32a};

R^{28} là–H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, hoặc –C(=Z^1)-R^{28a};

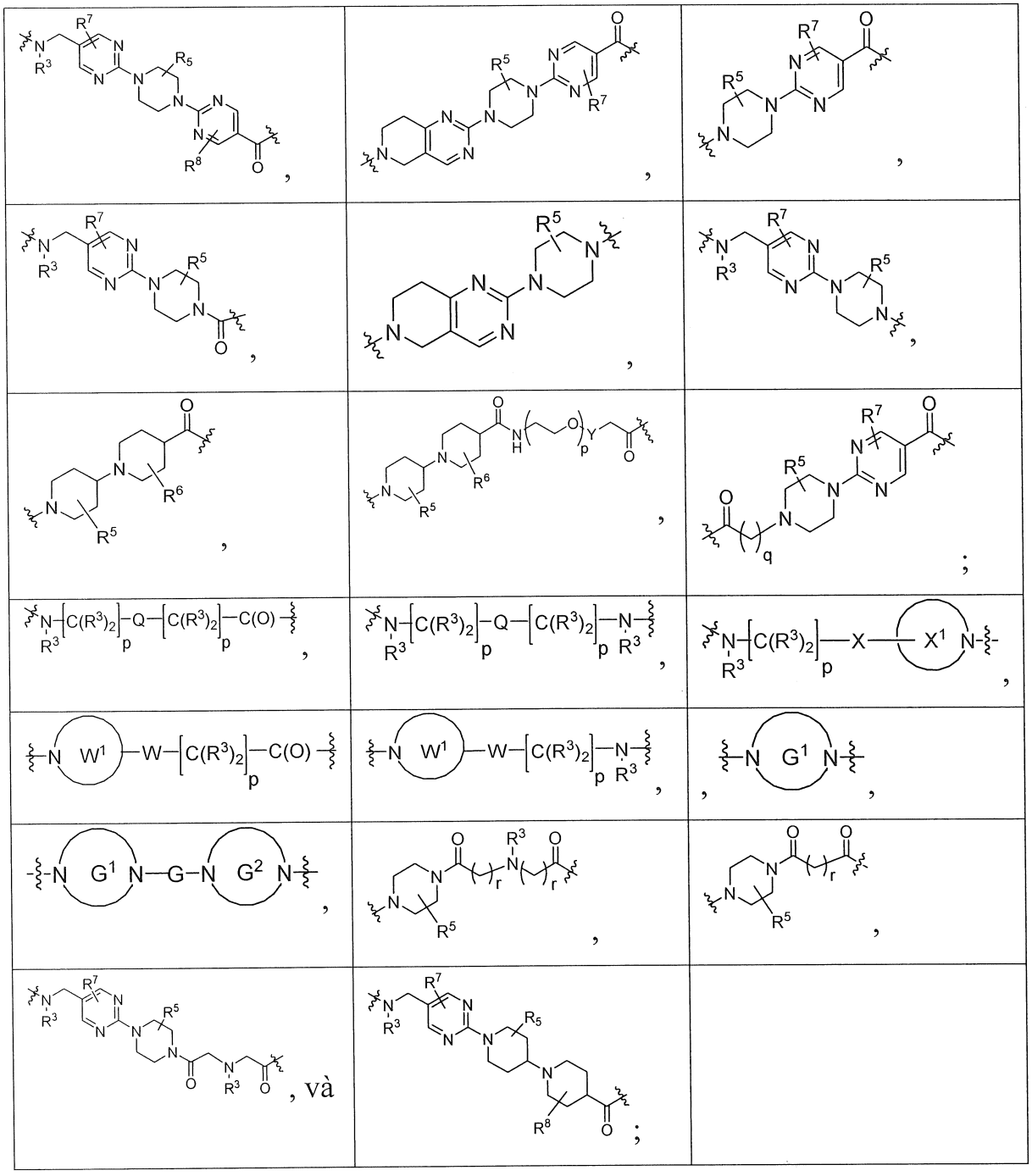
R^{40} là –H hoặc –C(=Z^1)-R^{40a};

trong đó khi R^{28} và R^{40} là H, thì R^{32} không phải là =O;

mỗi Z^1 độc lập là O hoặc S;

R^{28a}, R^{32a} và R^{40a} độc lập là –A^1-L^1-A^2-B; –A^1-A^2-B; –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B; -O-$(C_1$-$C_6)$alkyl; hoặc –O-$(C_6$-$C_{10})$aryl; trong đó aryl của –O-$(C_6$-$C_{10})$aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ –NO_2 và halogen;

A^1 và A^2 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ



trong đó liên kết ở phía bên trái của A^1, như hình vẽ, được liên kết với $-C(=Z^1)-$ hoặc L^2; và trong đó liên kết ở phía bên phải của gốc A^2, như hình vẽ, được liên kết với B hoặc L^3;

mỗi Q là độc lập có từ 1 đến 3 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi X độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen và heteroxyclylen;

mỗi X^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

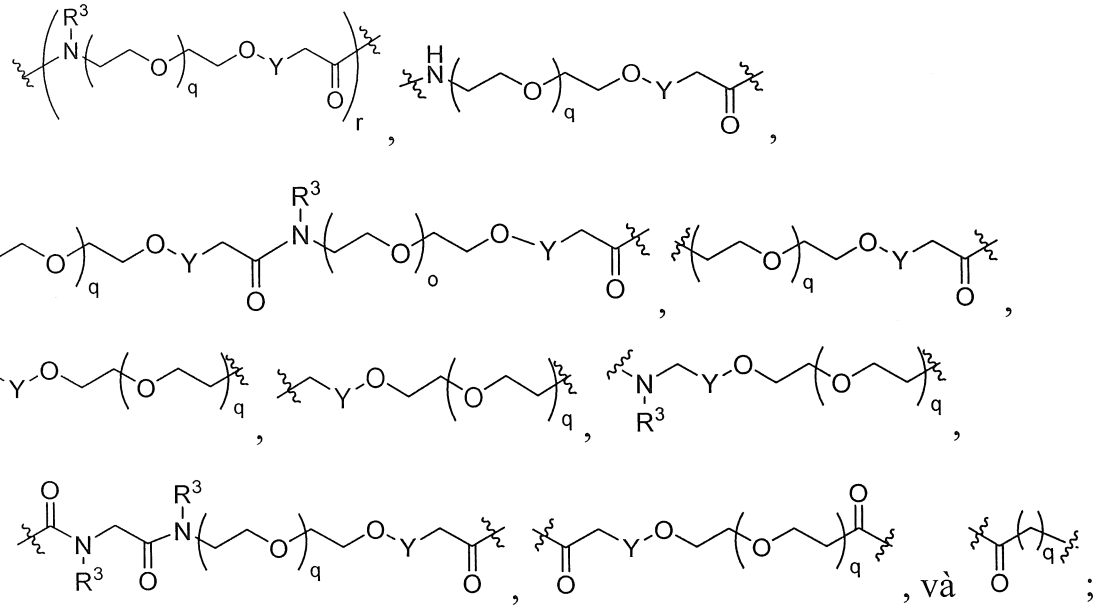
mỗi W độc lập không có hoặc có từ 1 đến 2 vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

mỗi W^1 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

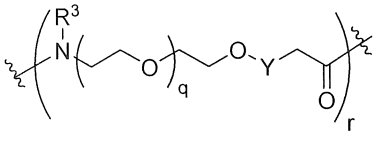
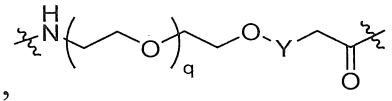
mỗi G độc lập không có hoặc là vòng được chọn từ arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxyclylen;

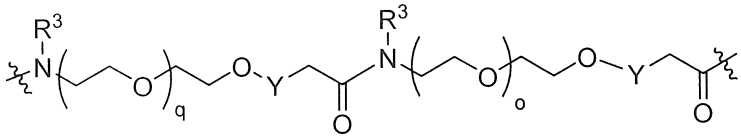
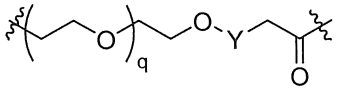
mỗi G^1 và G^2 độc lập là vòng heteroarylen hoặc heteroxyclylen;

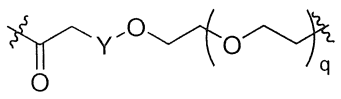
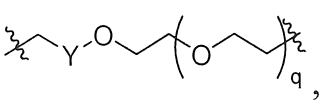
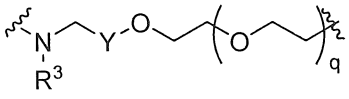
mỗi L^1 độc lập được chọn từ

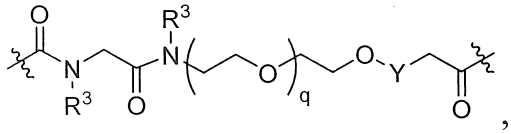
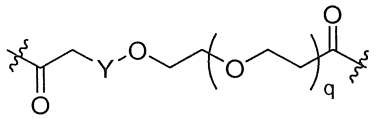
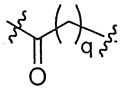


L^2 và L^3 độc lập không có hoặc độc lập được chọn từ

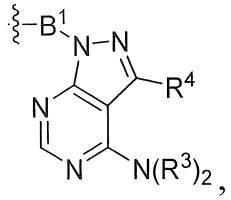
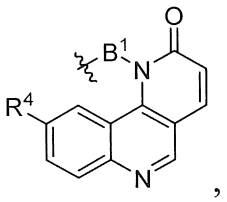
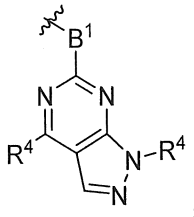
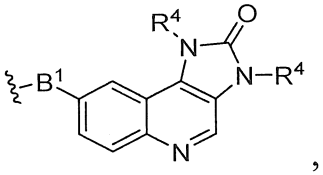

,

,

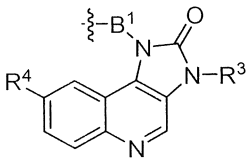
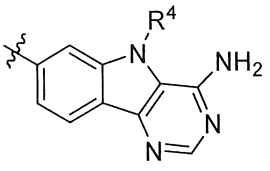
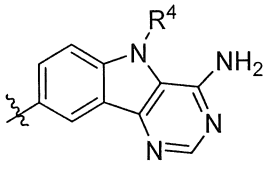

,

,


,

,

,

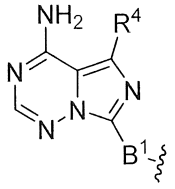
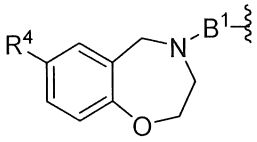

,

, và

;

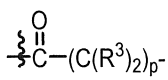
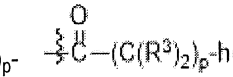
mỗi B độc lập được chọn từ

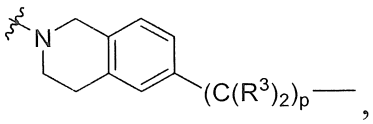
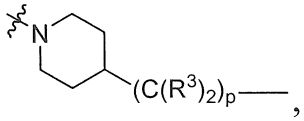
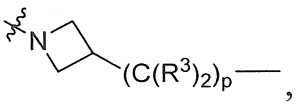

,

,

,

,

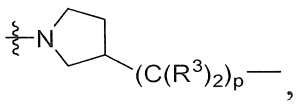
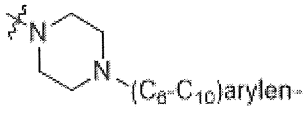
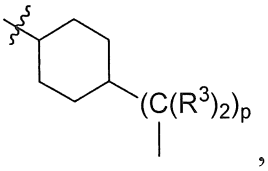

,

,

,

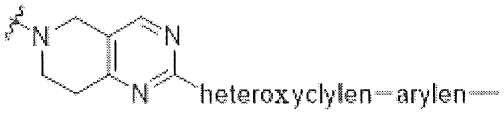
,


và

;

B^1 được chọn từ $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-(C_6-C_{10})$arylen-$(C(R^3)_2)_n-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-, $-(C_6-C_{10})$arylen-, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-NR^3C(O)-$, $-NR^3-(C(R^3)_2)_n-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-, $-$heteroarylen-heteroxyclylen-(C_6-C_{10})arylen-,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

,  và

$^{-\}\!\!\!

mỗi o độc lập là số nguyên từ 0 đến 30;

mỗi p độc lập là số nguyên từ 0 đến 12;

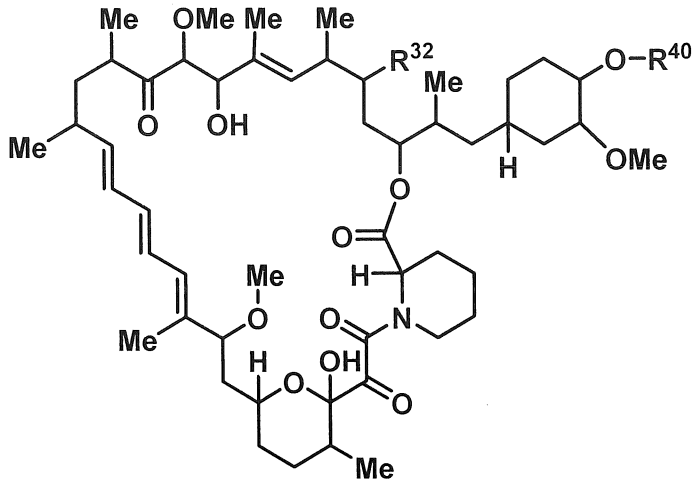
mỗi q độc lập là số nguyên từ 0 đến 30; và

mỗi r độc lập là số nguyên từ 1 đến 6.

Phương án II-2. Hợp chất theo Phương án II-1, trong đó R^{32} là =O.

Phương án II-3. Hợp chất theo Phương án II-1, trong đó R^{32} là $-OR^3$.

Phương án II-4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-3, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức (I-40b):



(I-40b)

trong đó R^{40} là $-C(=Z^1)-R^{40a}$.

Phương án II-5. Hợp chất theo Phương án II-4, trong đó Z^1 là O.

Phương án II-6. Hợp chất theo Phương án II-4, trong đó Z^1 là S.

Phương án II-7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $-A^1-L^1-A^2-B$, trong đó không có A^1 và A^2.

Phương án II-8. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $-A^1-L^1-A^2-B$, trong đó không có A^2.

Phương án II-9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $-A^1-L^1-A^2-B$, trong đó không có A^1.

Phương án II-10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $–A^1-L^1-A^2-B$.

Phương án II-11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $–A^1-A^2-B$.

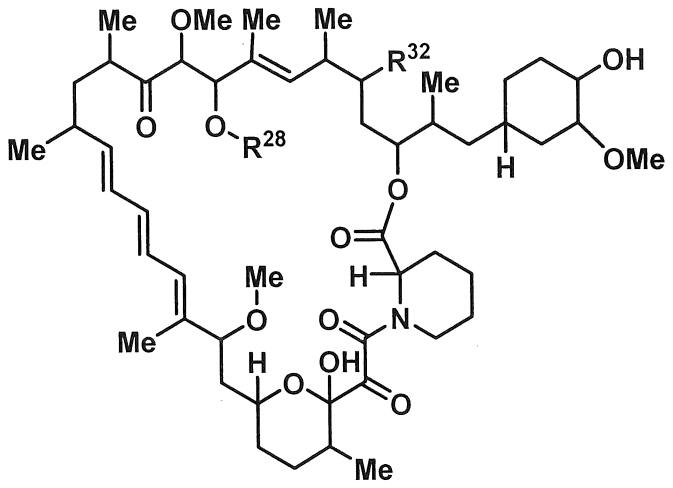
Phương án II-12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2 và A^1.

Phương án II-13. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2.

Phương án II-14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là $–L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^3.

Phương án II-15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-4 đến II-6, trong đó R^{40a} là -O-(C_1-C_6)alkyl hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ $–NO_2$ và halogen.

Phương án II-16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-3, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức (I-28b):



(I-28b)

trong đó R^{28} là $–C(=Z^1)-R^{28a}$.

Phương án II-17. Hợp chất theo Phương án II-16, trong đó Z^1 là O.

Phương án II-18. Hợp chất của Phương án II-16, trong đó Z^1 là S.

Phương án II-19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-A^1-L^1-A^2-B$, trong đó không có A^1 và A^2.

Phương án II-20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-A^1-L^1-A^2-B$, trong đó không có A^2.

Phương án II-21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-A^1-L^1-A^2-B$, trong đó không có A^1.

Phương án II-22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-A^1-L^1-A^2-B$.

Phương án II-23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-A^1-A^2-B$.

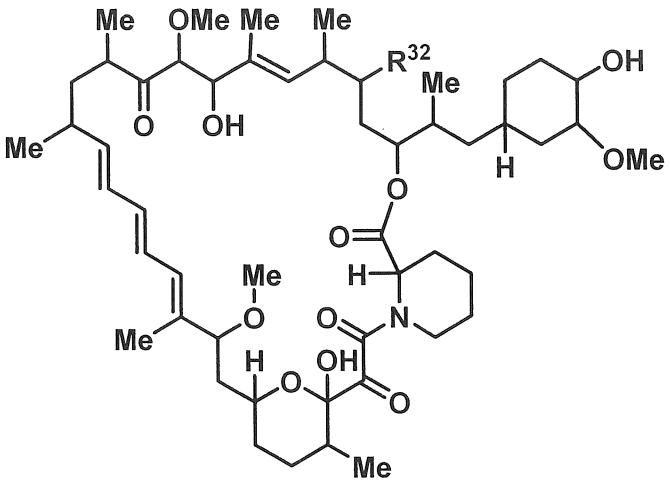
Phương án II-24. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2 và A^1.

Phương án II-25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^2.

Phương án II-26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là $-L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B$, trong đó không có L^3.

Phương án II-27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-16 đến II-18, trong đó R^{28a} là -O-(C_1-C_6)alkyl hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ $-NO_2$ và halogen.

Phương án II-28. Hợp chất theo Phương án II-1, hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng, trong đó hợp chất được biểu thị bằng cấu trúc có Công thức (I-32b):



(I-32b)

Trong đó R^{32} là –O-C(=Z^1)-R^{32a}.

Phương án II-29. Hợp chất theo Phương án II-28, trong đó Z^1 là O.

Phương án II-30. Hợp chất theo Phương án II-28, trong đó Z^1 là S.

Phương án II-31. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là –A^1-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1 và A^2.

Phương án II-32. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là –A^1-L^1-A^2-B, trong đó không có A^2.

Phương án II-33. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là –A^1-L^1-A^2-B, trong đó không có A^1.

Phương án II-34. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là –A^1-L^1-A^2-B.

Phương án II-35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là –A^1-A^2-B.

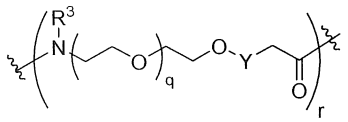
Phương án II-36. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là –L^2-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^2 và A^1.

Phương án II-37. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là –-^{2}-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^2.

Phương án II-38. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là $–L^2$-A^1-L^1-A^2-L^3-B, trong đó không có L^3.

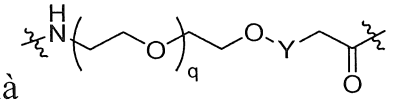
Phương án II-39. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-28 đến II-30, trong đó R^{32a} là -O-(C_1-C_6)alkyl hoặc –O-(C_6-C_{10})aryl; trong đó aryl của –O-(C_6-C_{10})aryl không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế được chọn từ $–NO_2$ và halogen.

Phương án II-40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, II-12 đến II-22, II-24 đến II-35, và II-36 đến II-39, trong đó L^1 là



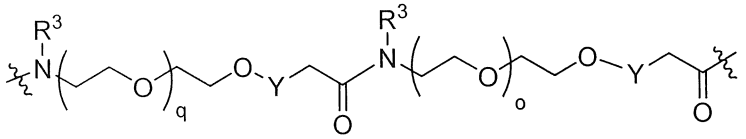
.

Phương án II-41. Hợp chất theo phương án bất kỳ từ II-1 đến II-10, II-12 đến II-22, II-24 đến II-35, và II-36 đến II-39, trong đó L^1 là



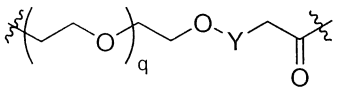
.

Phương án II-42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, II-12 đến II-22, 24-35, và 36-39, trong đó L^1 là



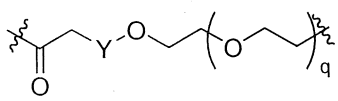
.

Phương án II-43. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, II-12 đến II-22, II-24 đến II-35, và II-36 đến II-39, trong đó L^1 là

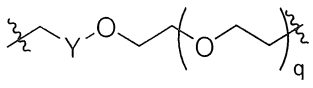


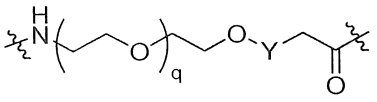
.

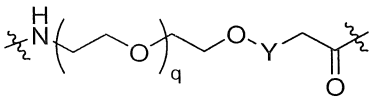
Phương án II-44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, II-12 đến II-22, II-24 đến II-35 và II-36 đến II-39, trong đó L^1 là



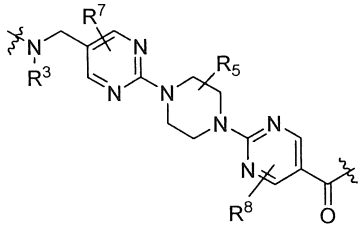
.

Phương án II-45. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-10, II-12 II-22, II-24 đến II-35 và II-36 đến II-39, trong đó L^1 là  .

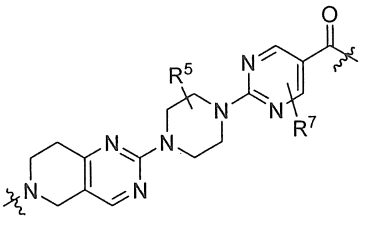
Phương án II-46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-12 đến II-18, II-24 đến II-30 và II-36 đến II-45, trong đó L^2 là  .

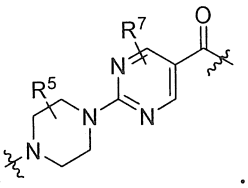
Phương án II-47. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-12 đến II-18, II-24 đến II-30, và II-36 đến II-45, trong đó L^3 là  .

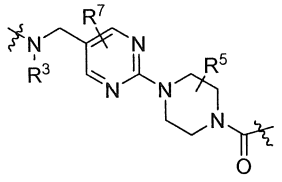
Phương án II-48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-7, II-9, II-12, II-16 đến II-19, II-21, II-24, II-28 đến II-31, II-33, II-36, và II-39 đến II-45, trong đó không có A^1.

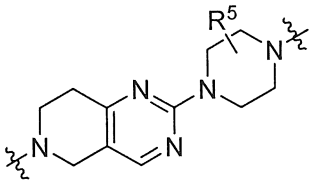
Phương án II-49. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

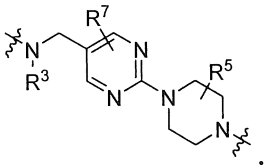
Phương án II-50. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-

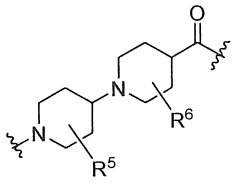
30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

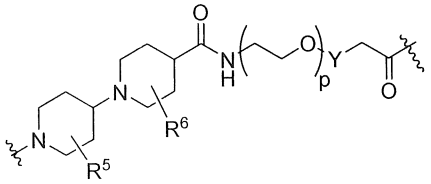
Phương án II-51. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

Phương án II-52. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

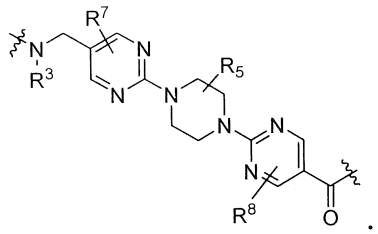
Phương án II-53. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

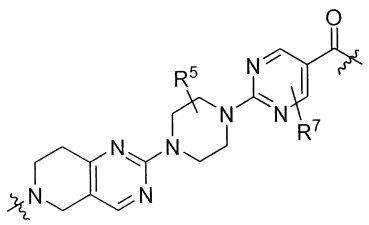
Phương án II-54. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

Phương án II-55. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

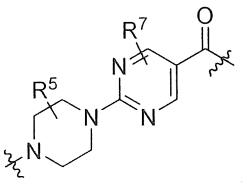
Phương án II-56. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-8, II-10 đến II-11, II-13 đến II-18, II-20, II-22 đến II-23, II-25 đến II-30, II-32, II-34 đến II-35, và II-37 đến II-45, trong đó A^1 là  .

Phương án II-57. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-8, II-15 đến II-20, II-27 đến II-32, và II-39 đến II-45, trong đó không có A^2.

Phương án II-58. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là  .

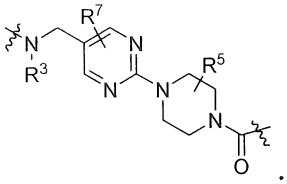
Phương án II-59. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là  .

Phương án II-60. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là



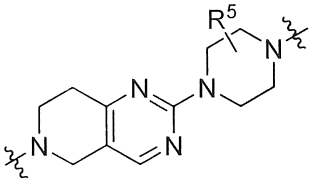
.

Phương án II-61. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là



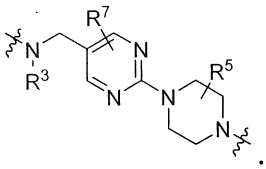
.

Phương án II-62. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là



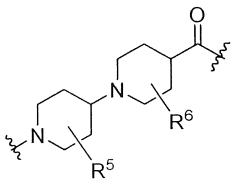
.

Phương án II-63. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là



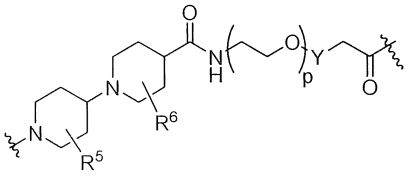
.

Phương án II-64. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là

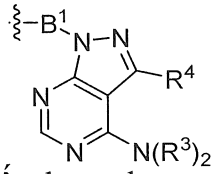


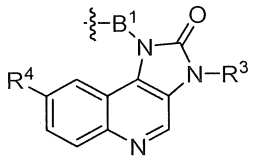
.

Phương án II-65. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-6, II-9 đến II-18, II-21 đến II-30, và II-33 đến II-45, trong đó A^2 là

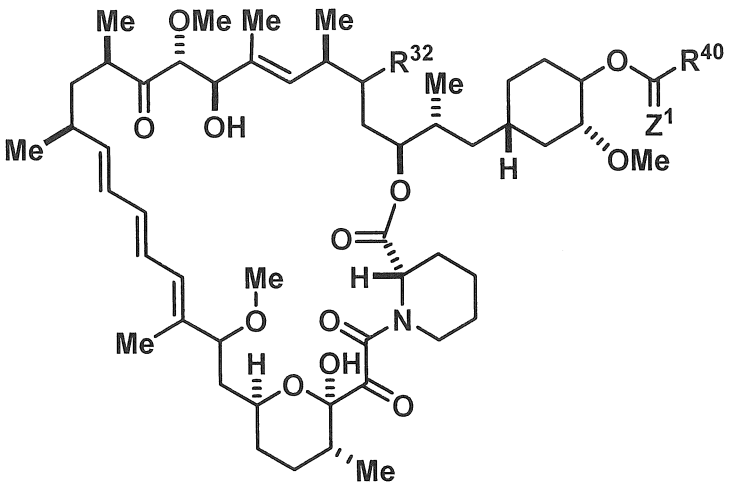


.

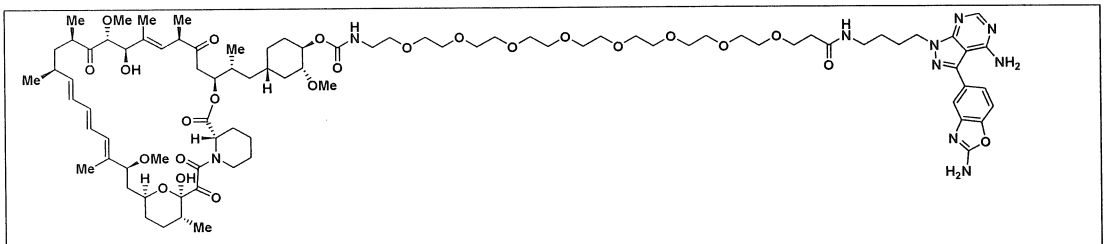
Phương án II-66. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-65, trong đó B là 

Phương án II-67. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-65, trong đó B là 

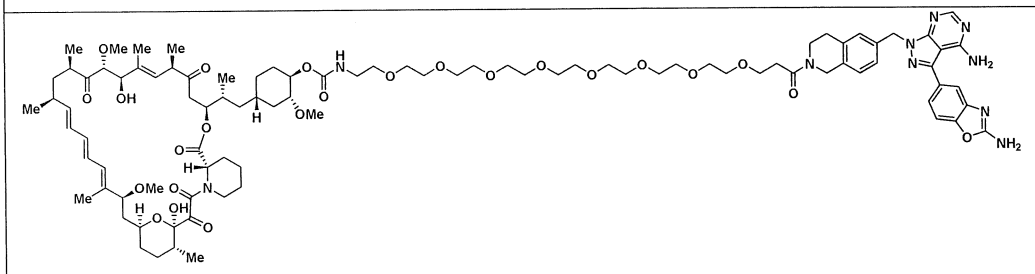
Phương án II-68. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-65, trong đó B^1 là $-\!\!\!



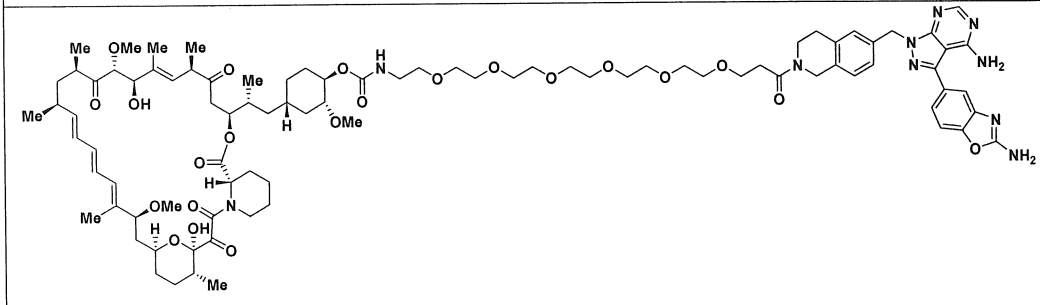
Phương án II-72. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



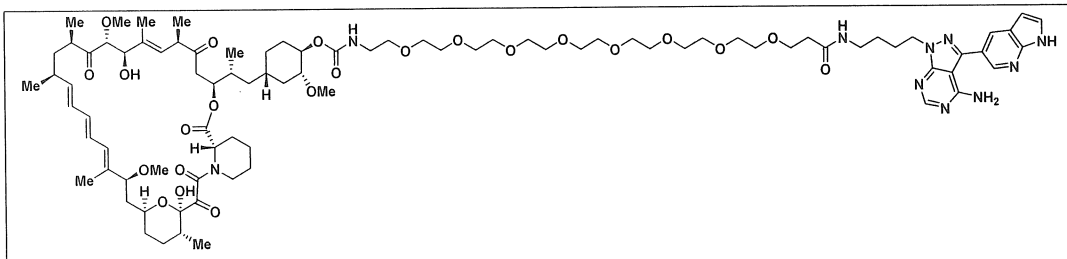
Ví dụ 1



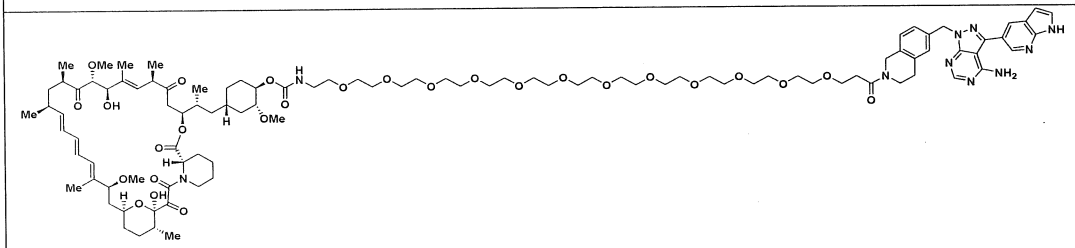
Ví dụ 2



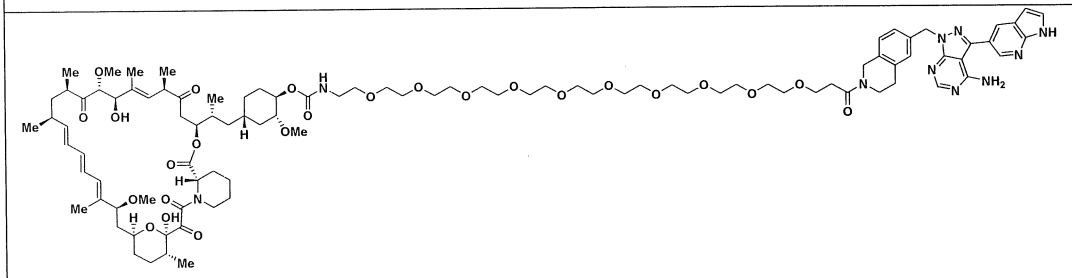
Ví dụ 3



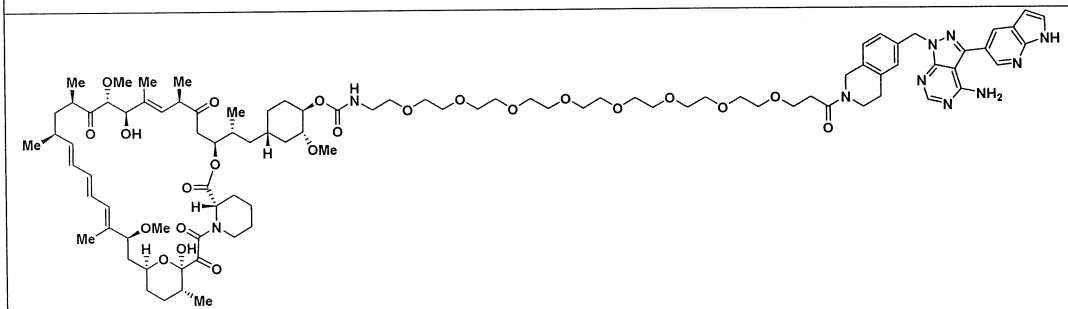
Ví dụ 4



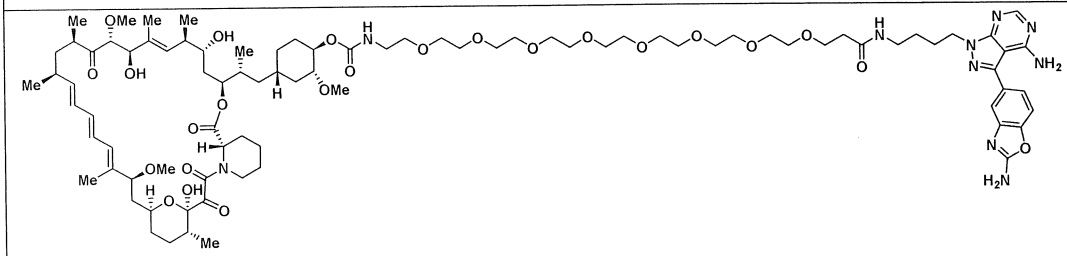
Ví dụ 5



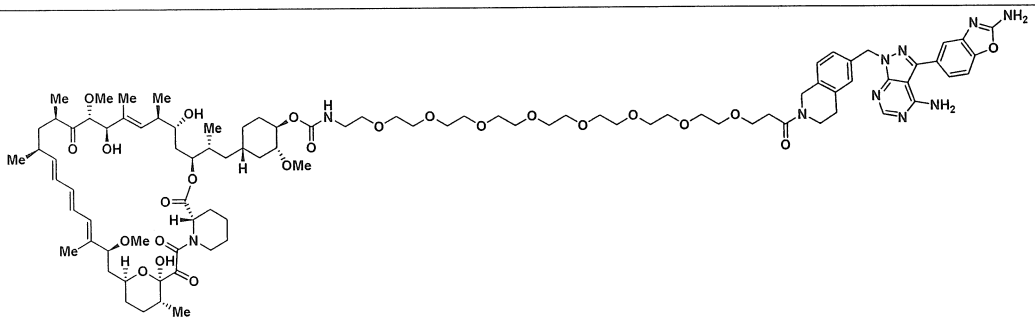
Ví dụ 6



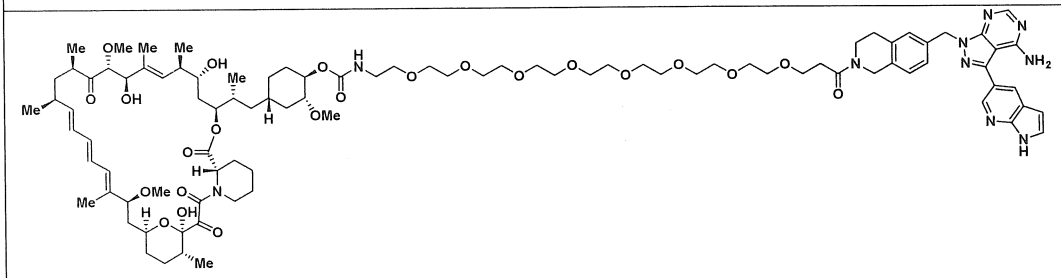
Ví dụ 7



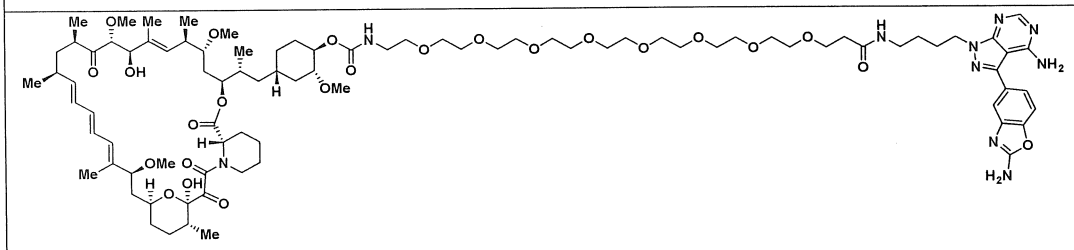
Ví dụ 8



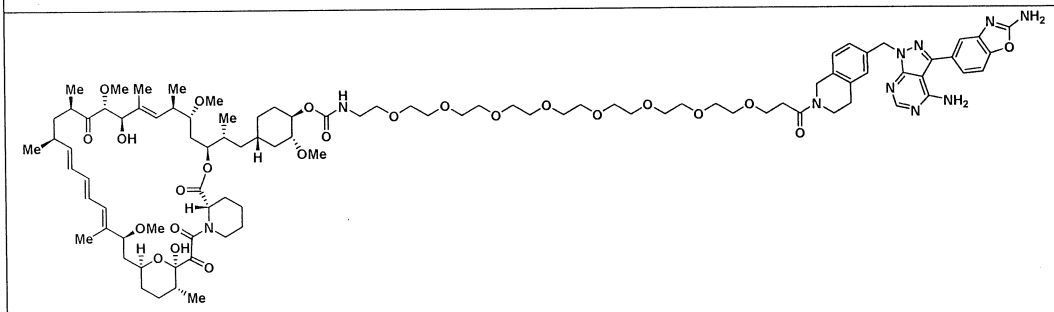
Ví dụ 9



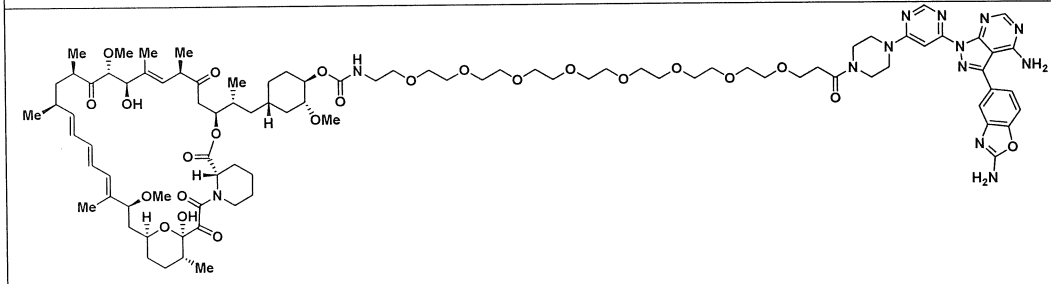
Ví dụ 10



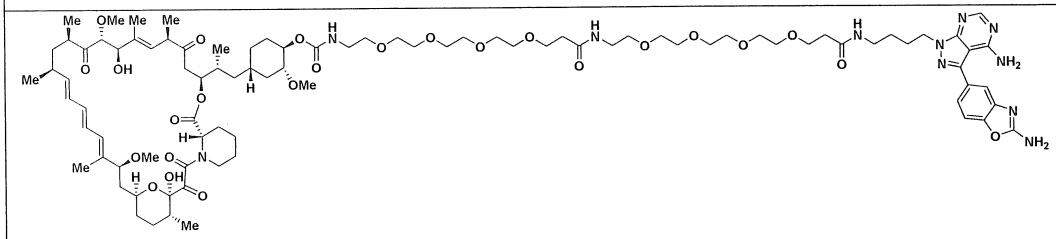
Ví dụ 11



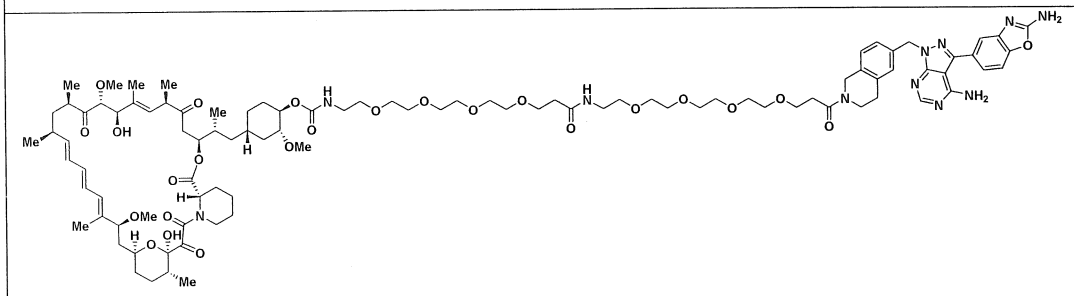
Ví dụ 12



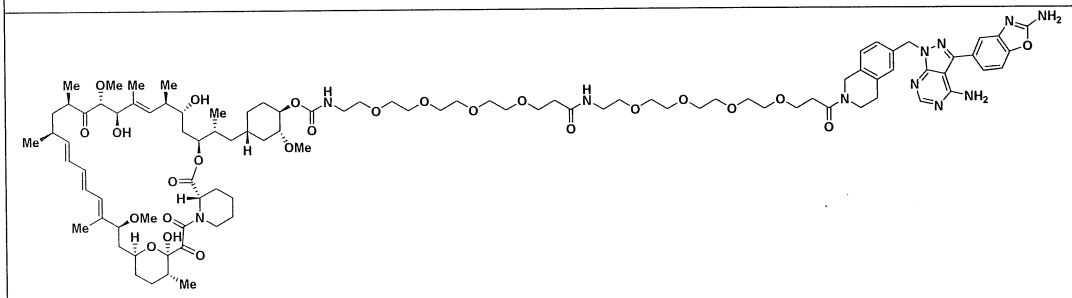
Ví dụ 13



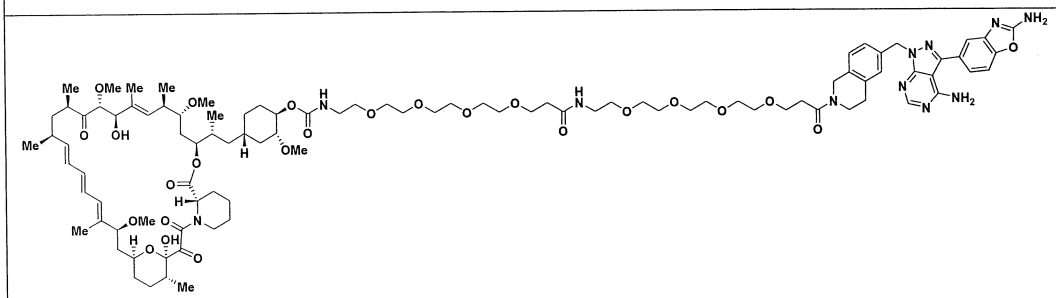
Ví dụ 14



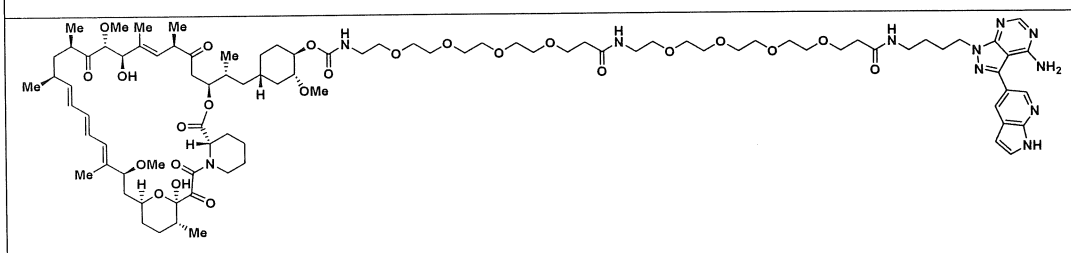
Ví dụ 15



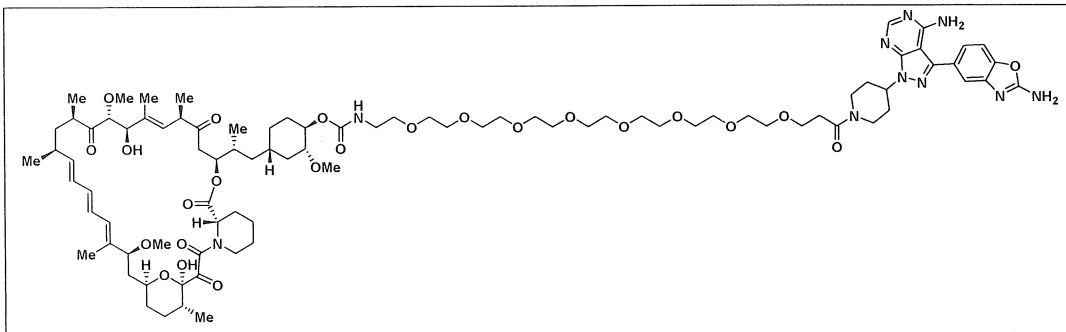
Ví dụ 16



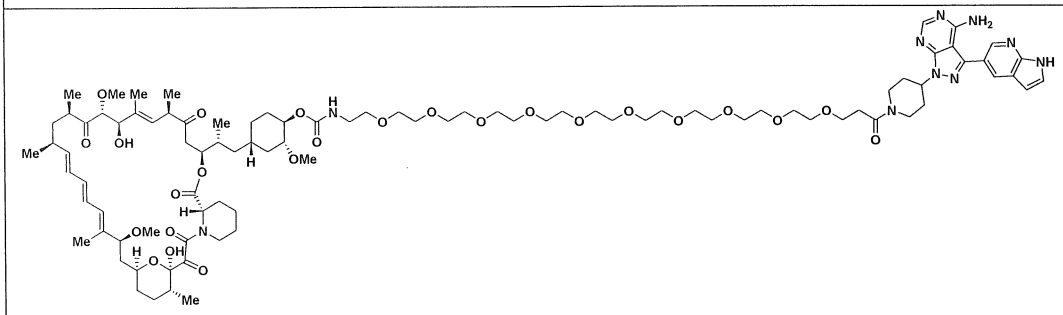
Ví dụ 17



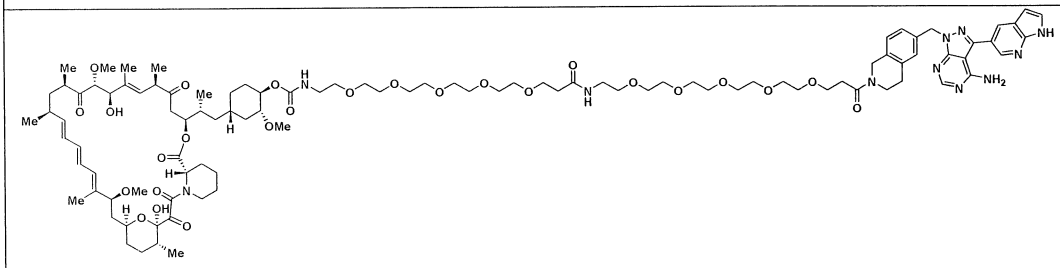
Ví dụ 18



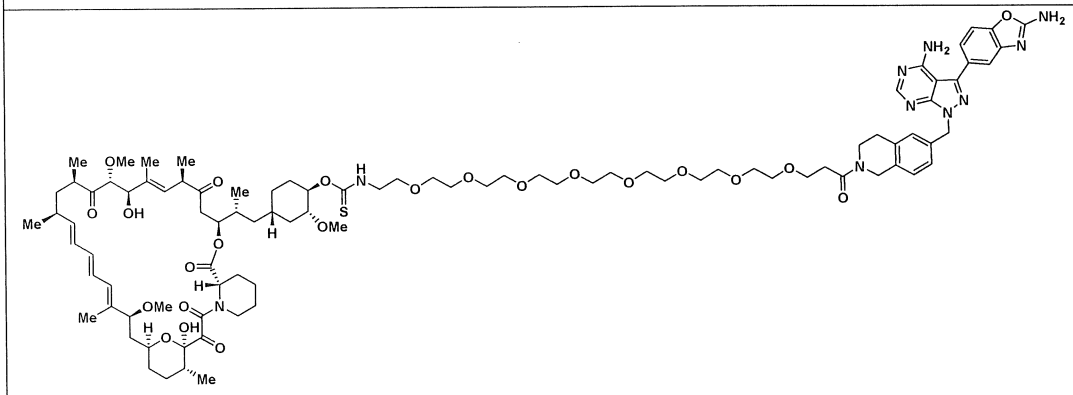
Ví dụ 19



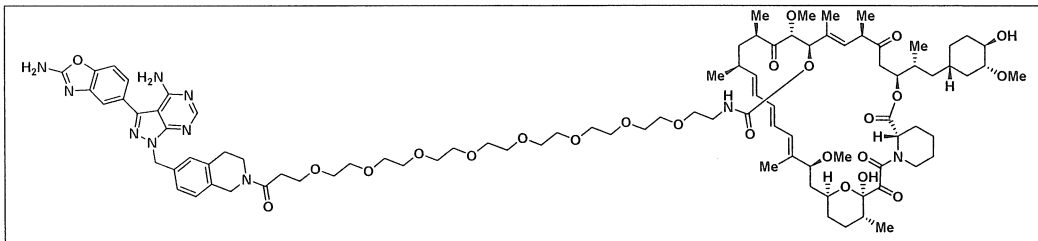
Ví dụ 20



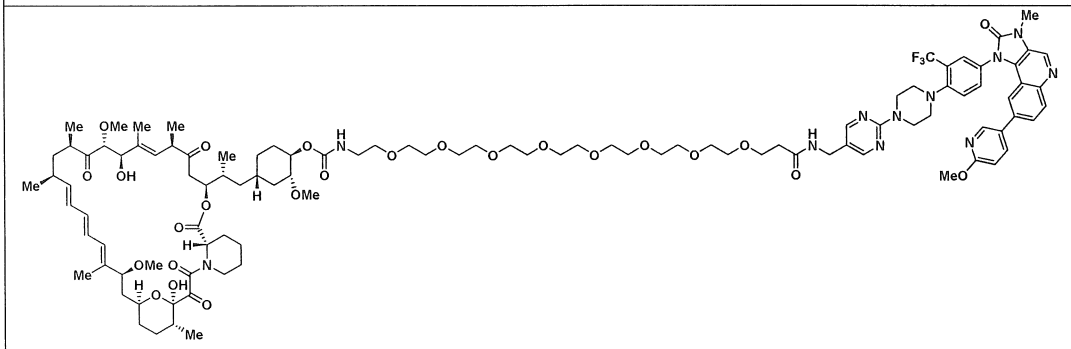
Ví dụ 21



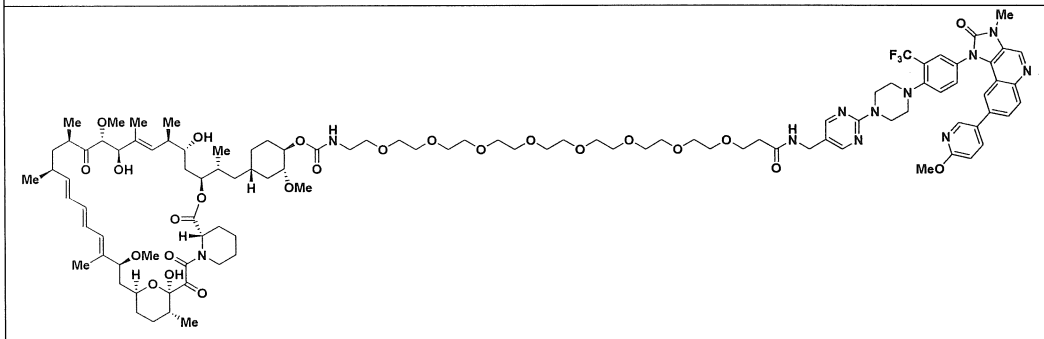
Ví dụ 22



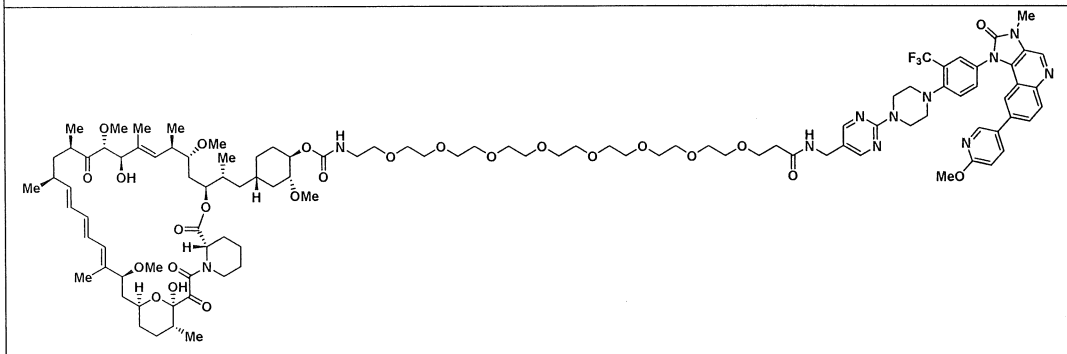
Ví dụ 23



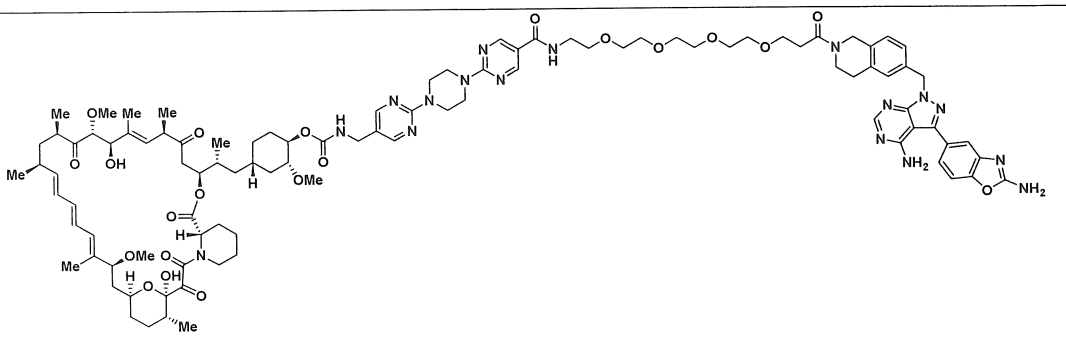
Ví dụ 24



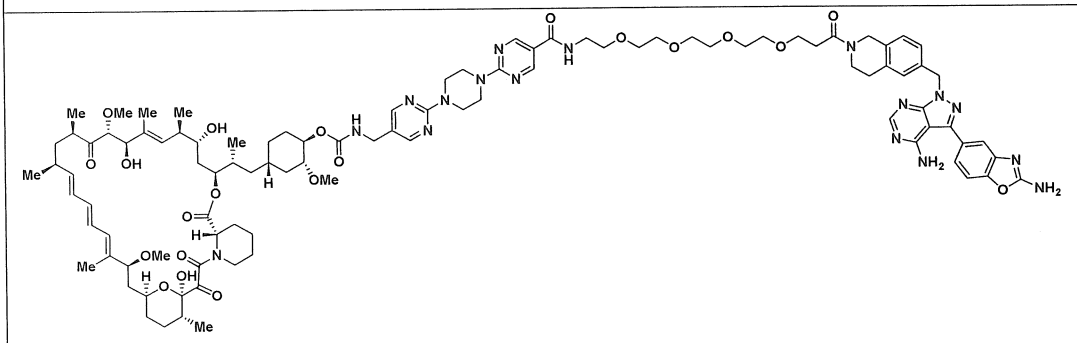
Ví dụ 25



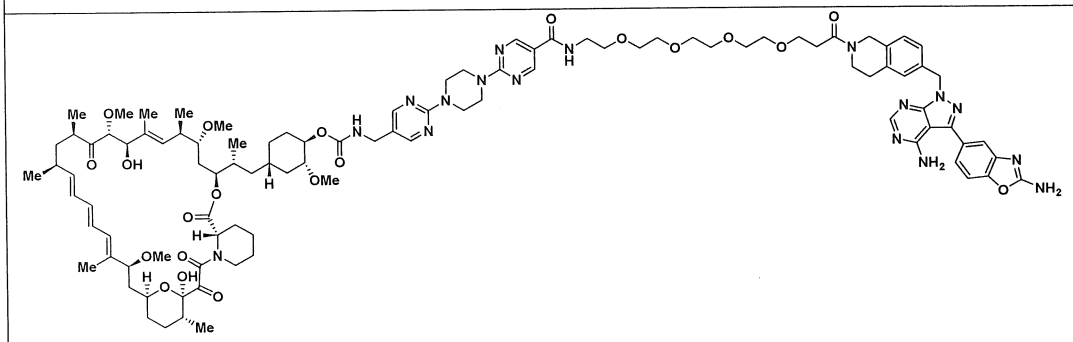
Ví dụ 26



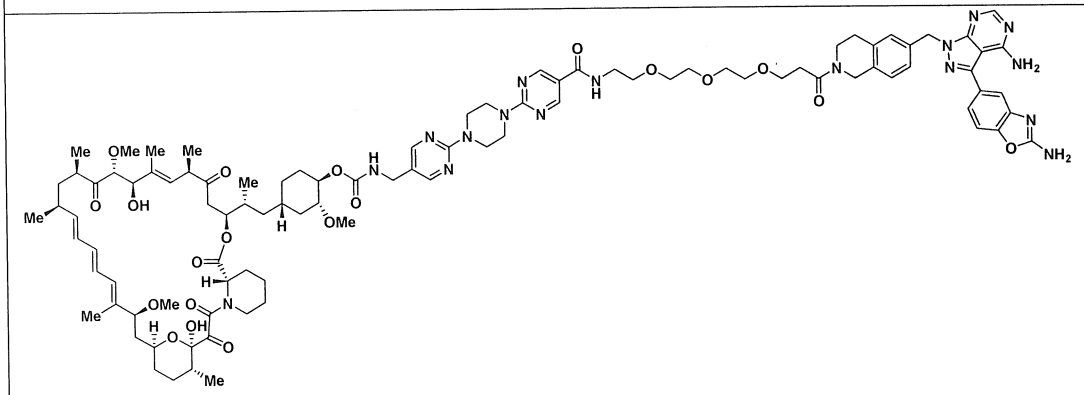
Ví dụ 27



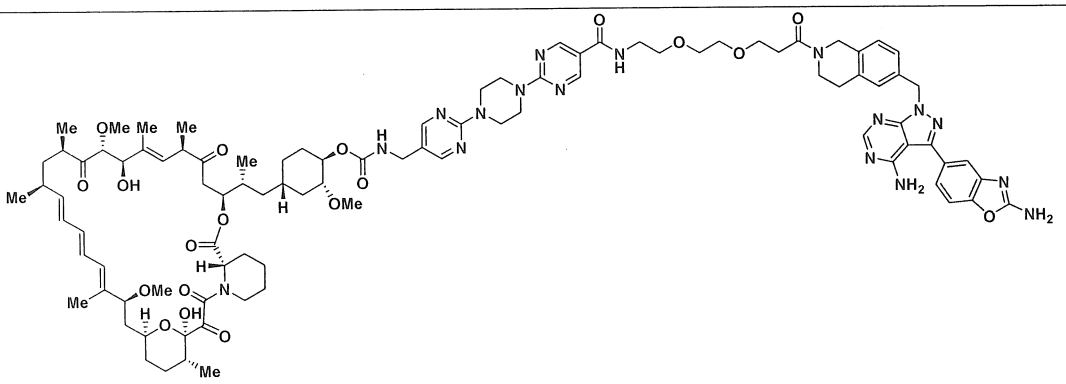
Ví dụ 28



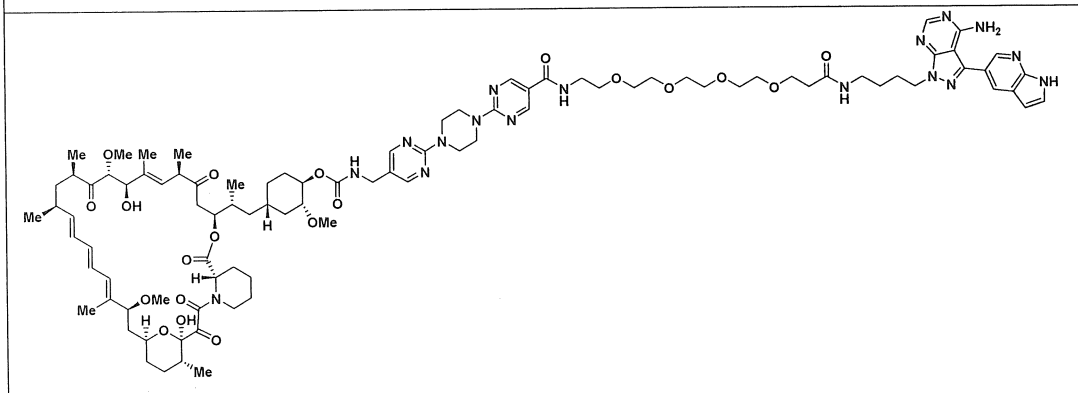
Ví dụ 29



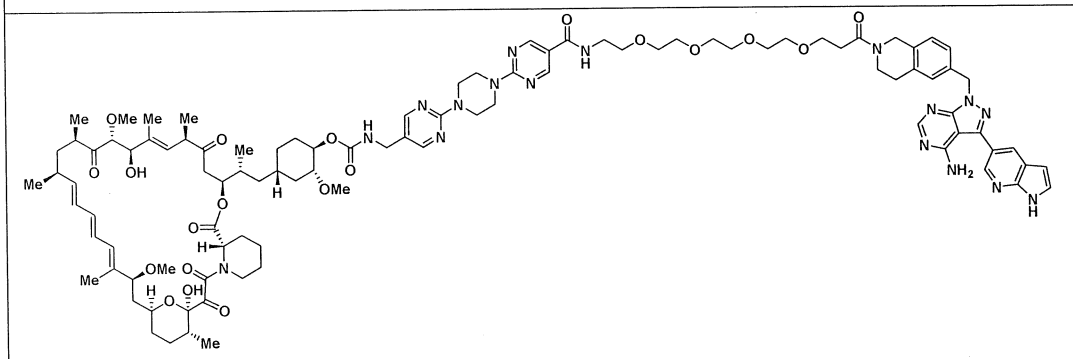
Ví dụ 30



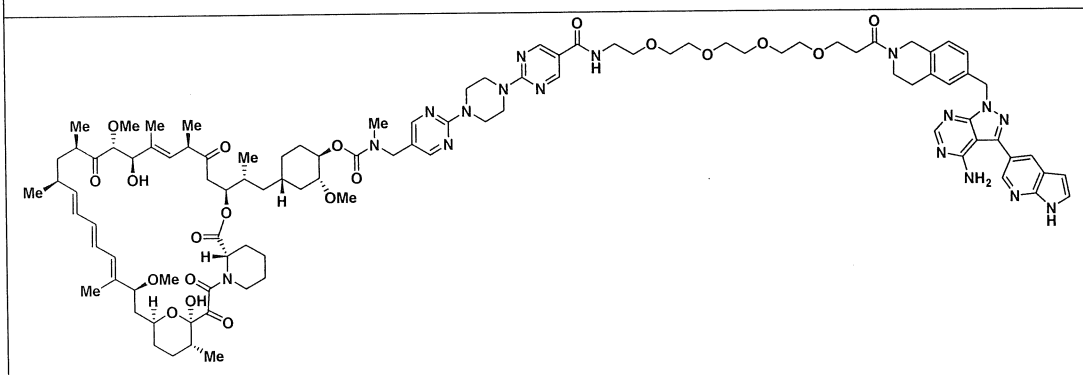
Ví dụ 31



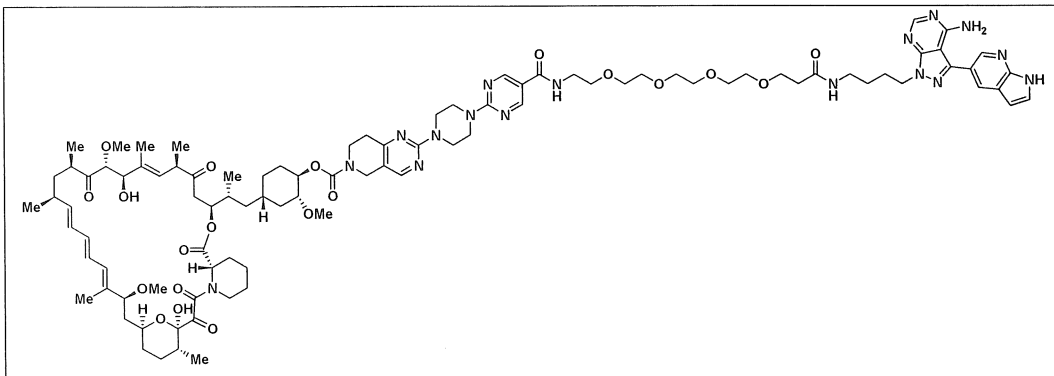
Ví dụ 32



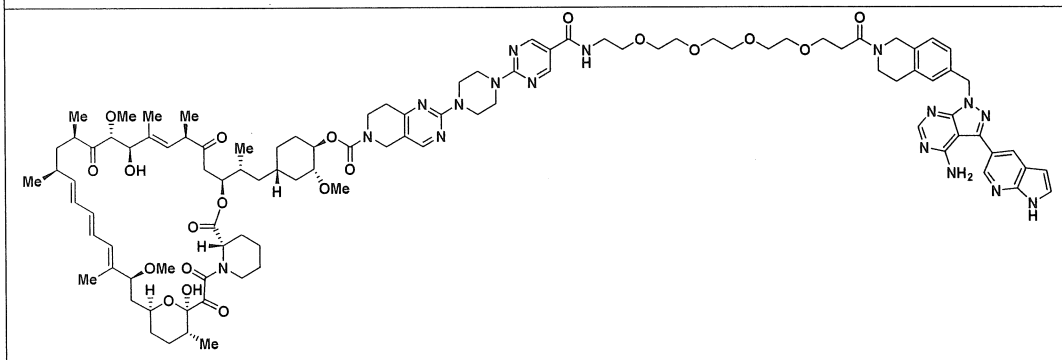
Ví dụ 33



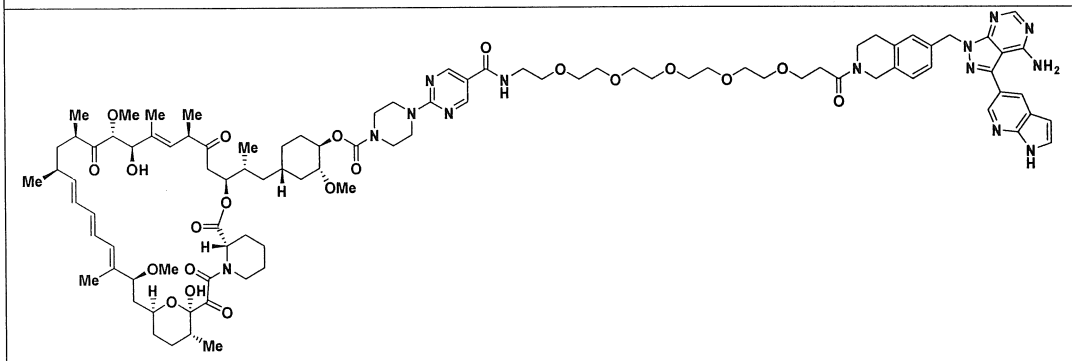
Ví dụ 34



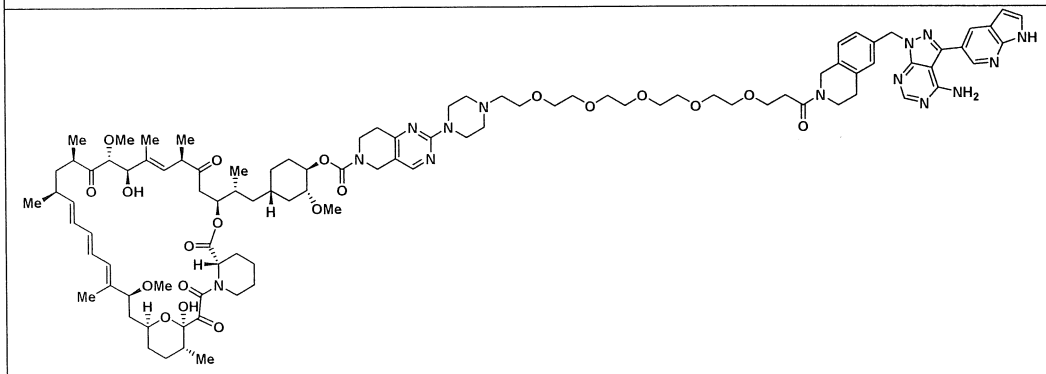
Ví dụ 35



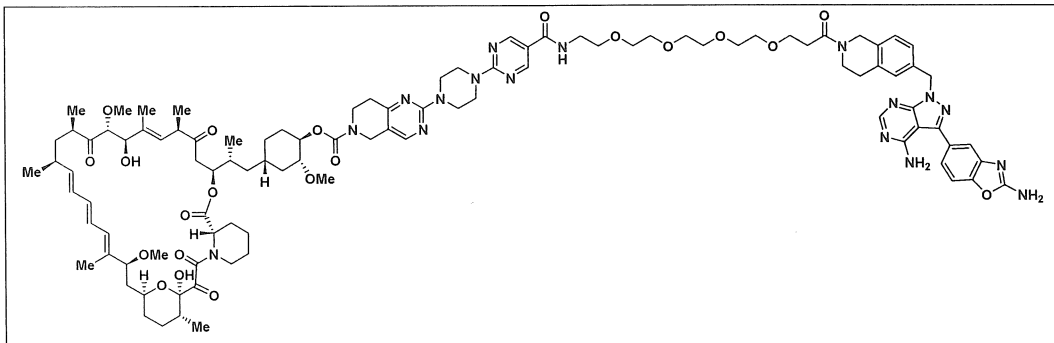
Ví dụ 36



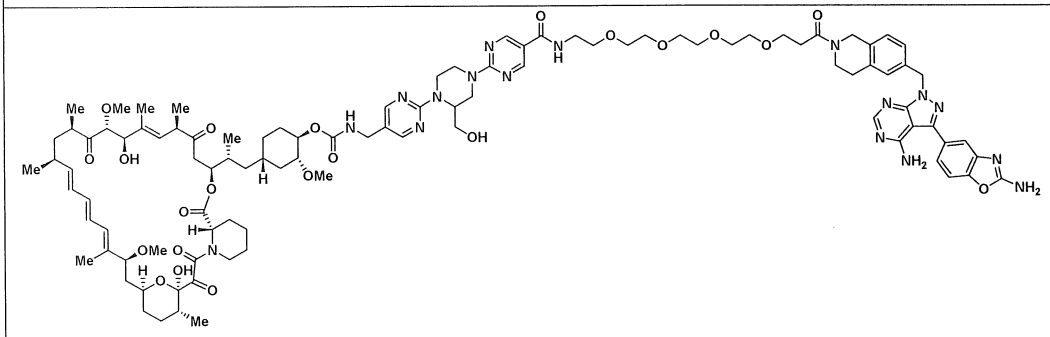
Ví dụ 37



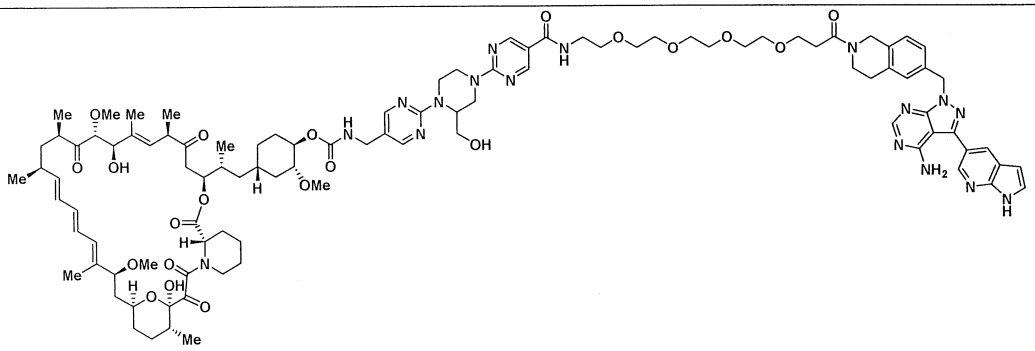
Ví dụ 38



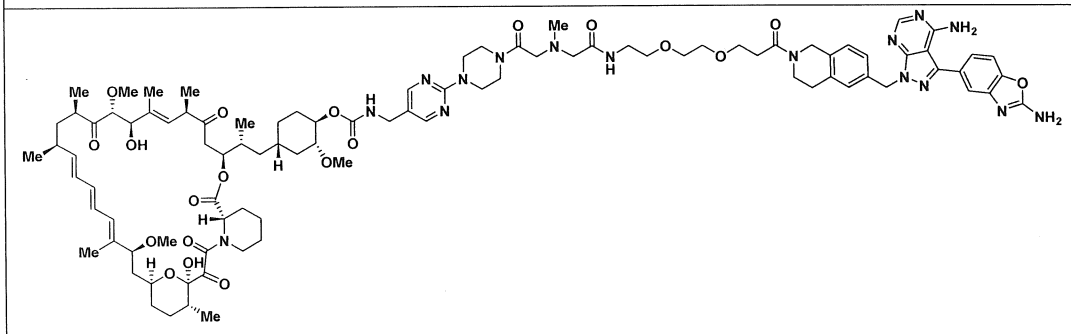
Ví dụ 39



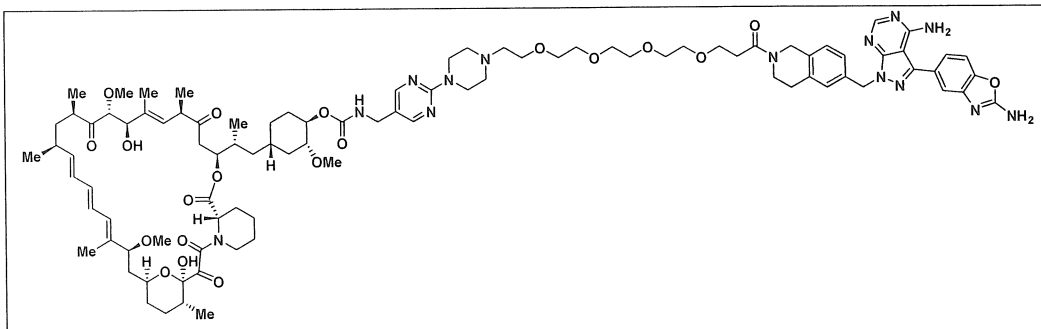
Ví dụ 40



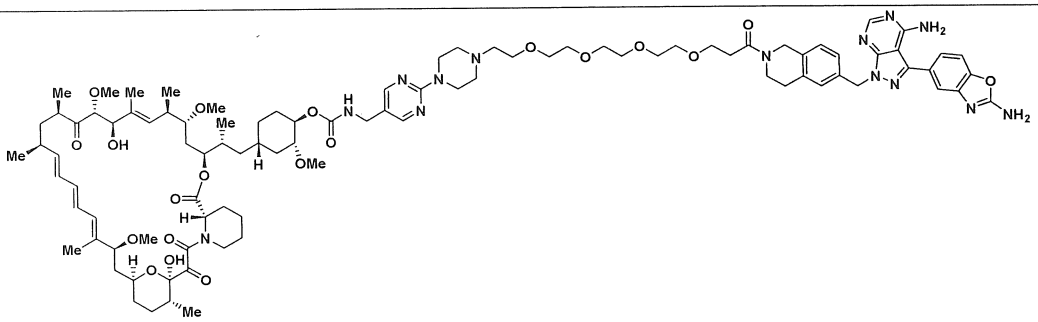
Ví dụ 41



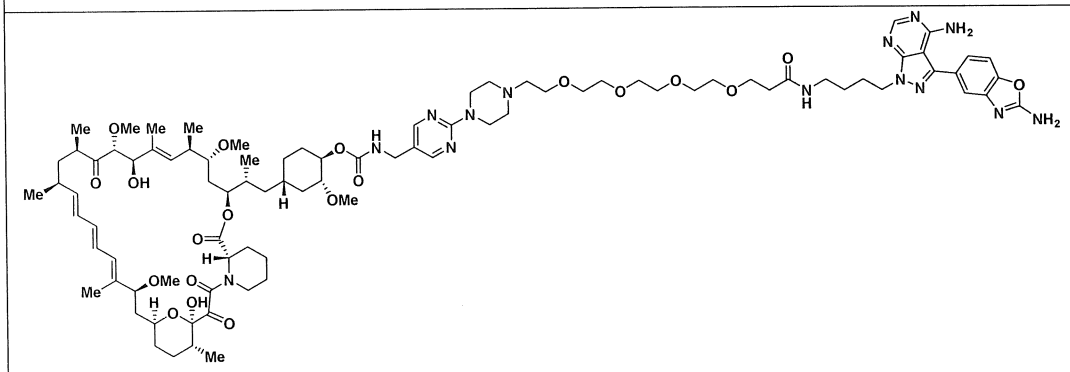
Ví dụ 42



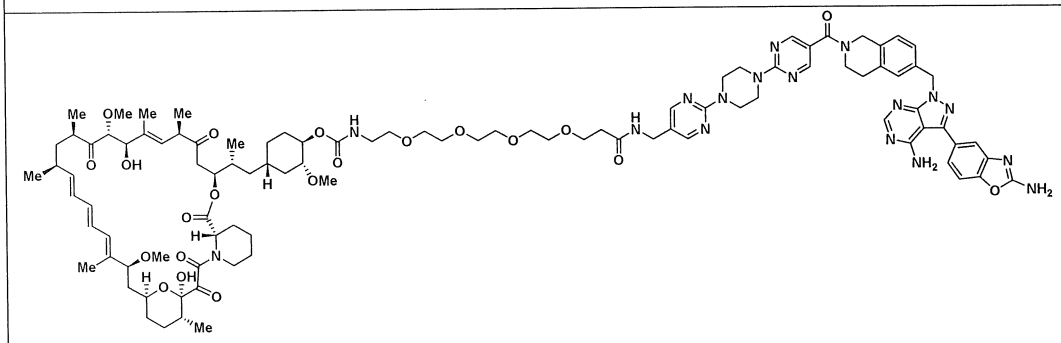
Ví dụ 43



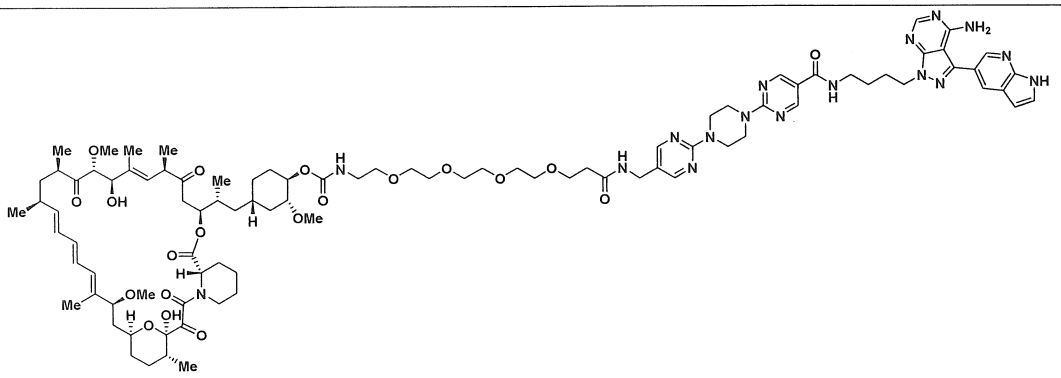
Ví dụ 44



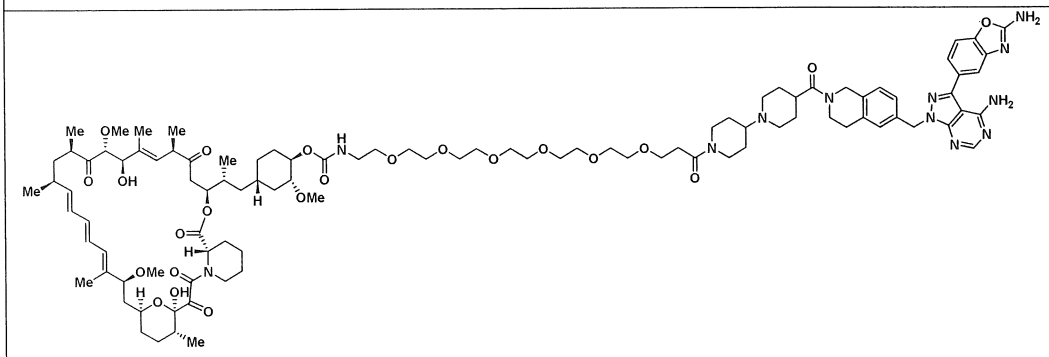
Ví dụ 45



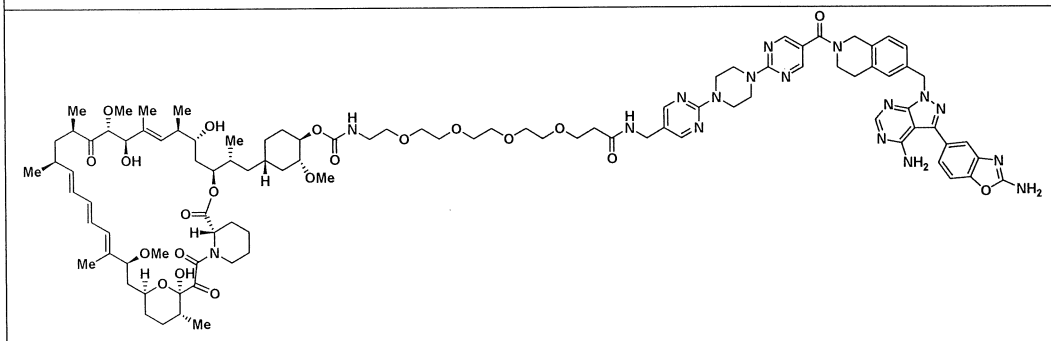
Ví dụ 46



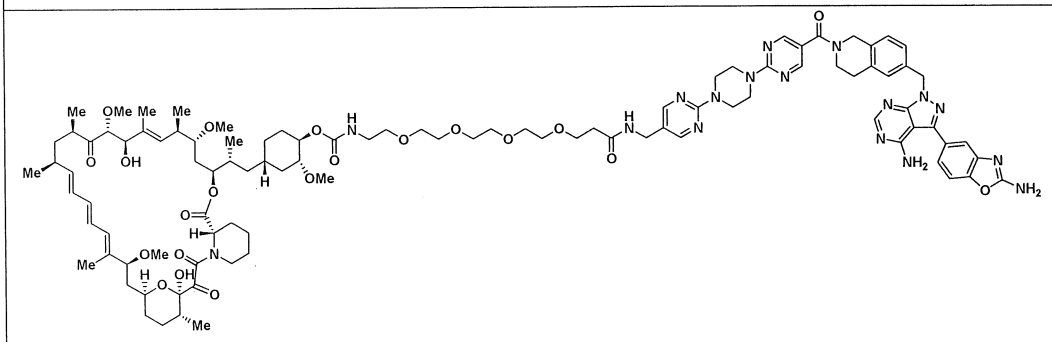
Ví dụ 47



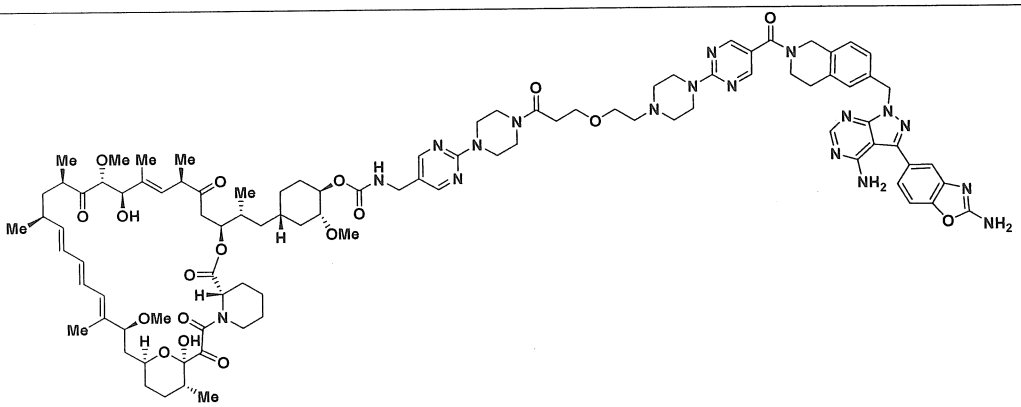
Ví dụ 48



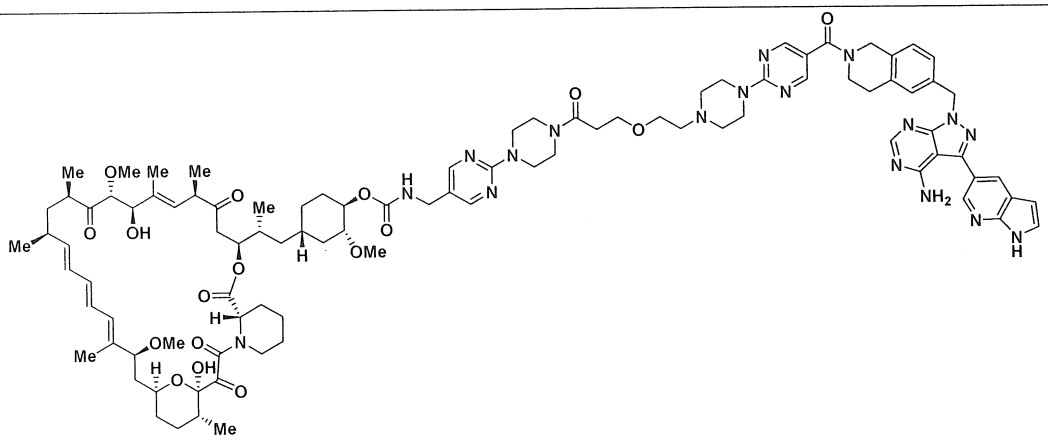
Ví dụ 49



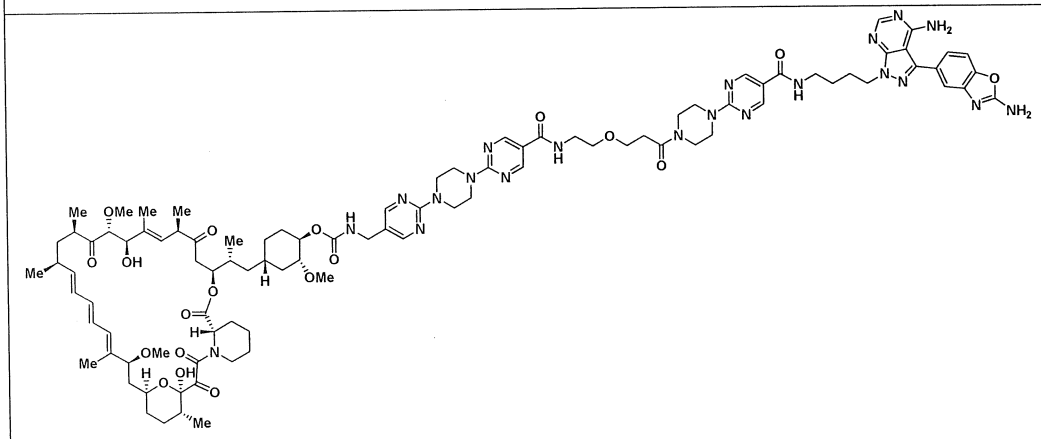
Ví dụ 50



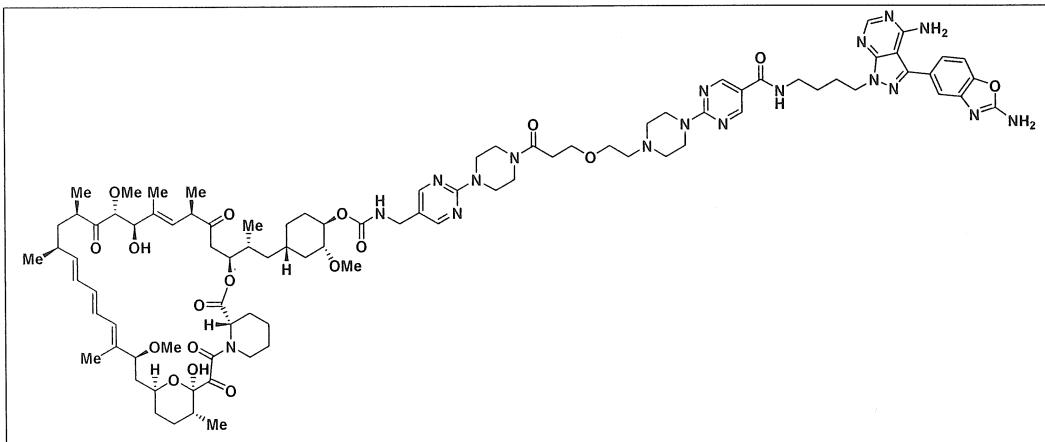
Ví dụ 51



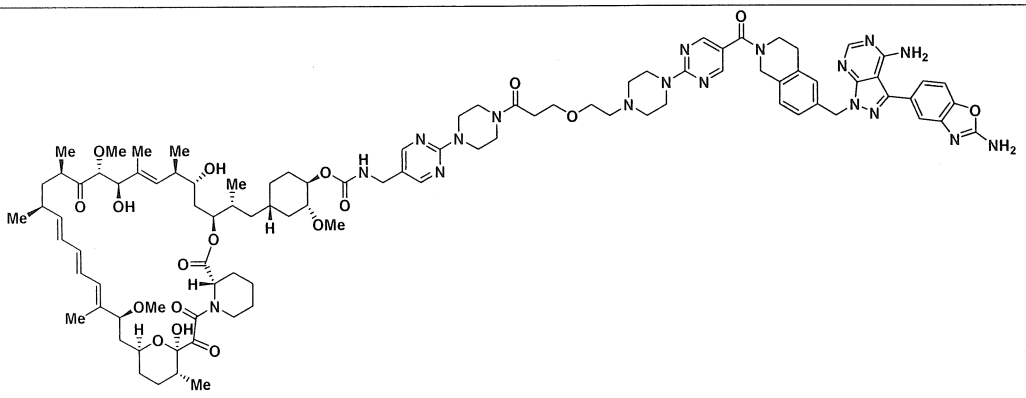
Ví dụ 52



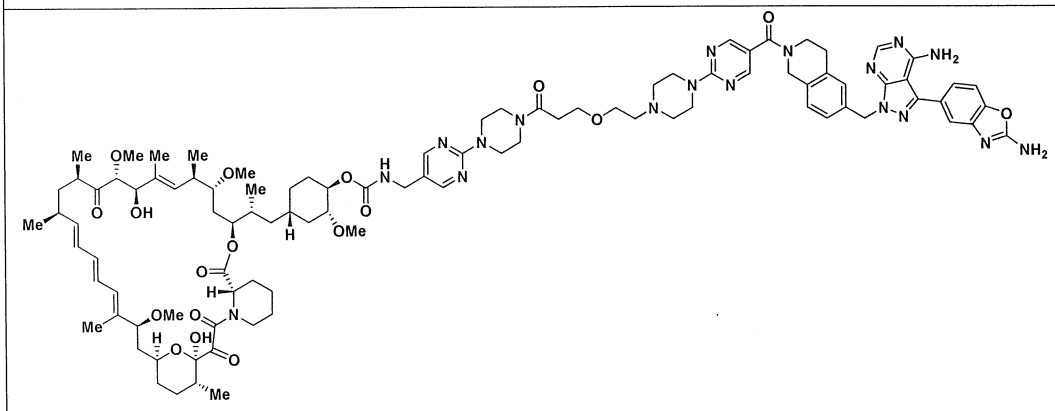
Ví dụ 53



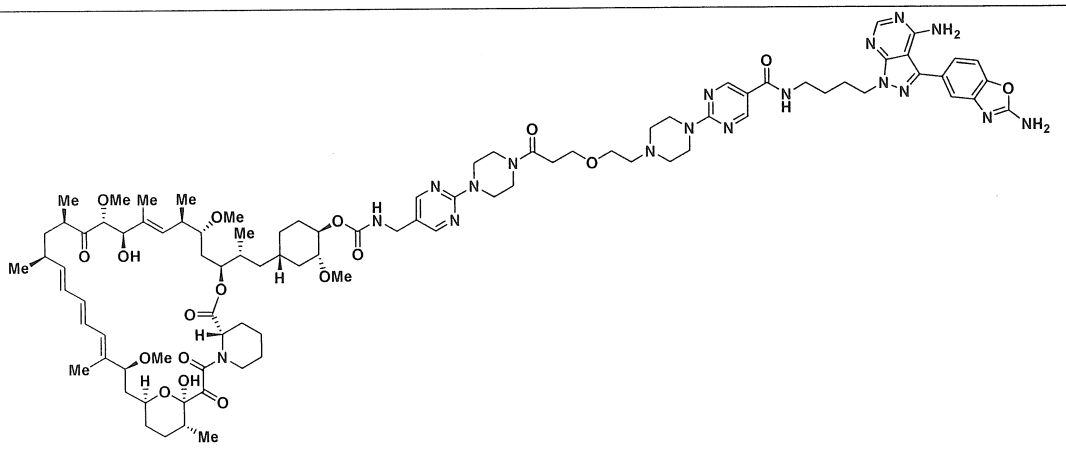
Ví dụ 54



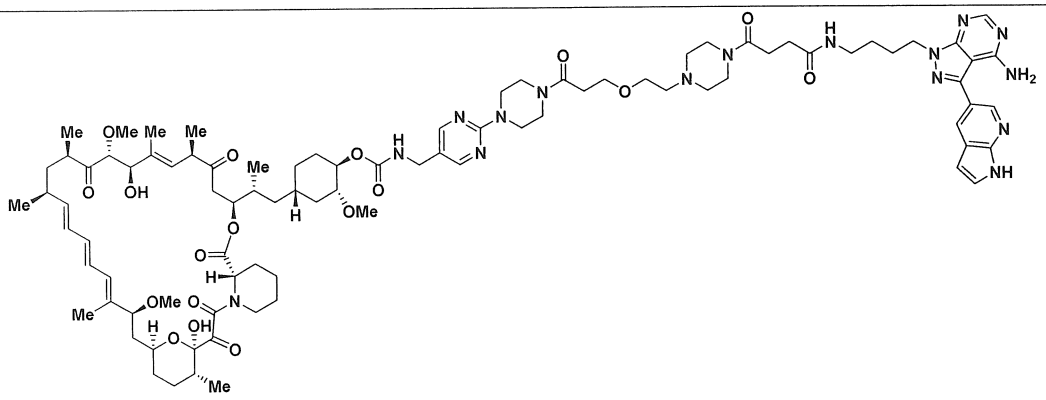
Ví dụ 55



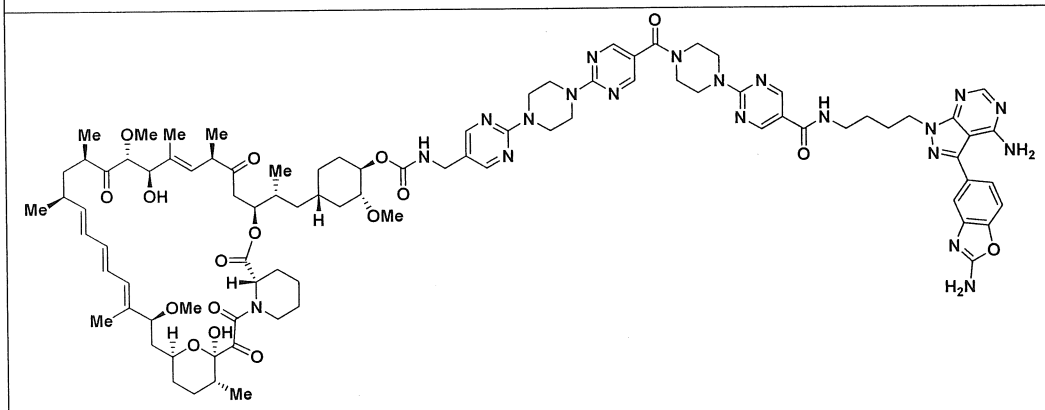
Ví dụ 56



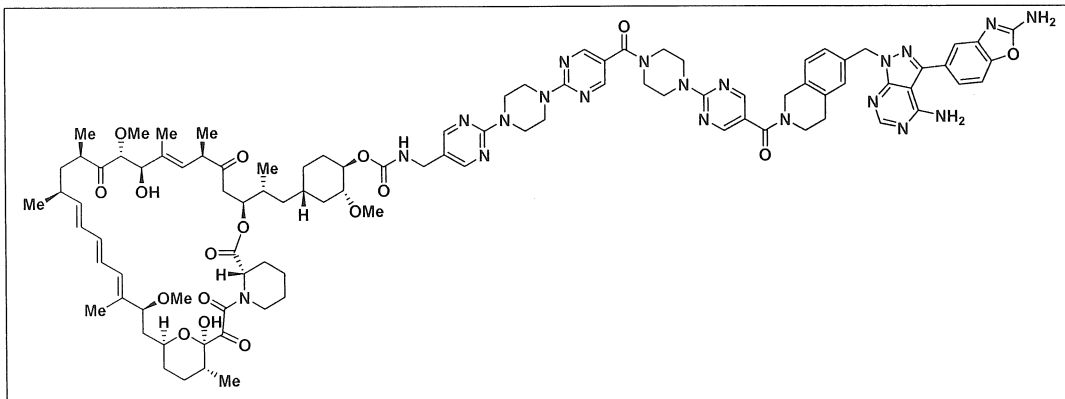
Ví dụ 57



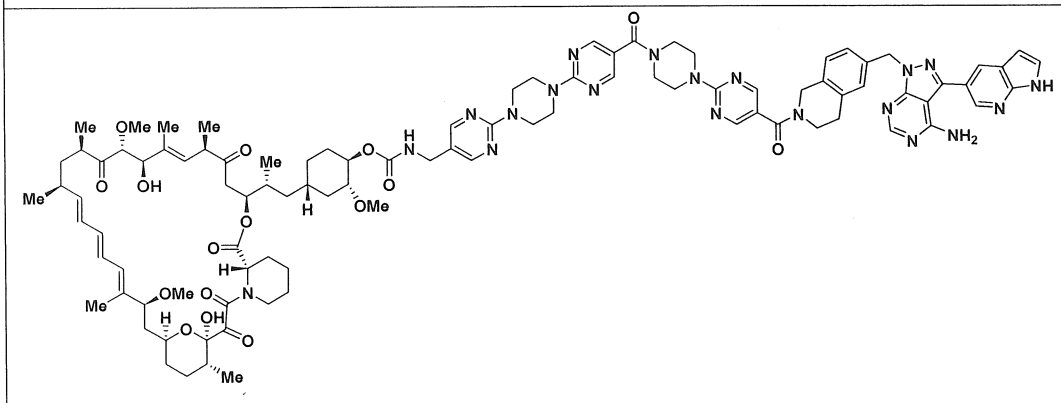
Ví dụ 58



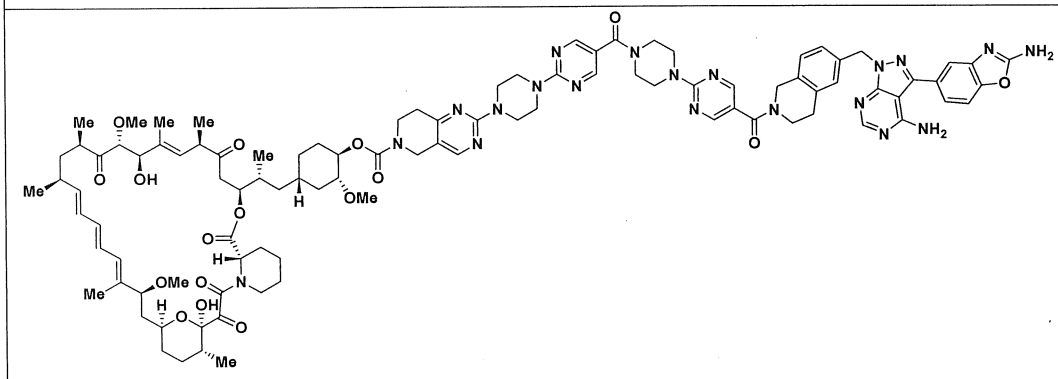
Ví dụ 59



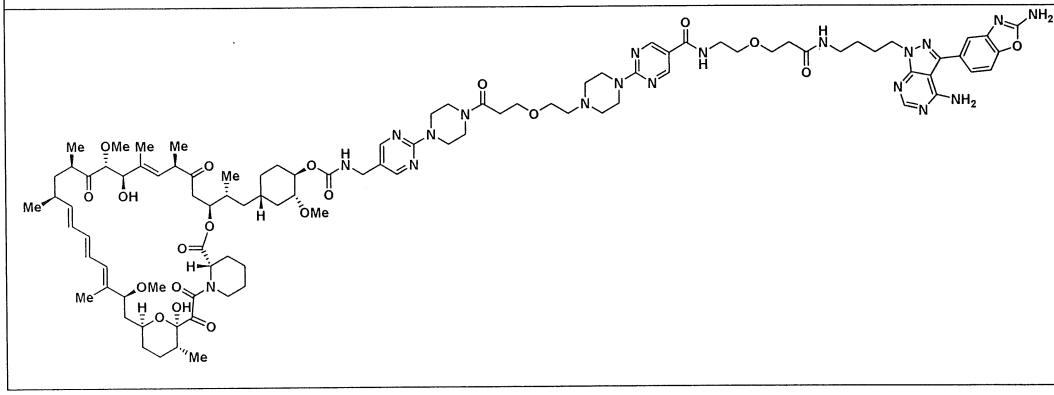
Ví dụ 60



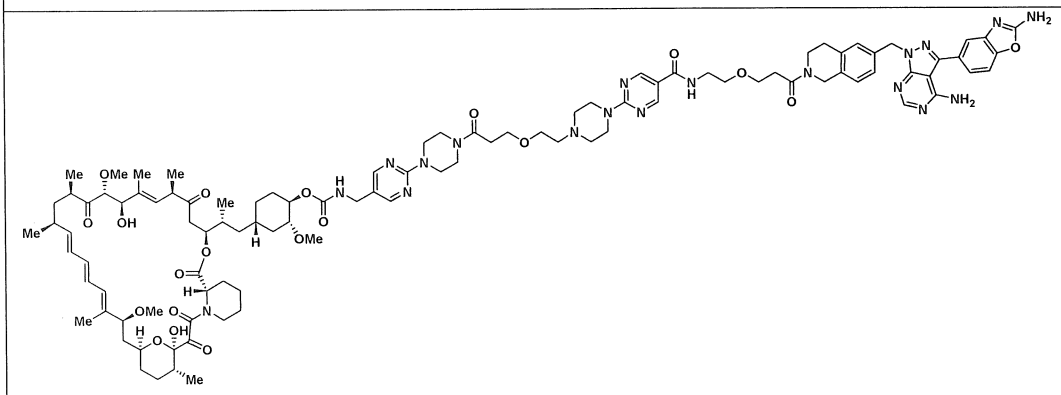
Ví dụ 61



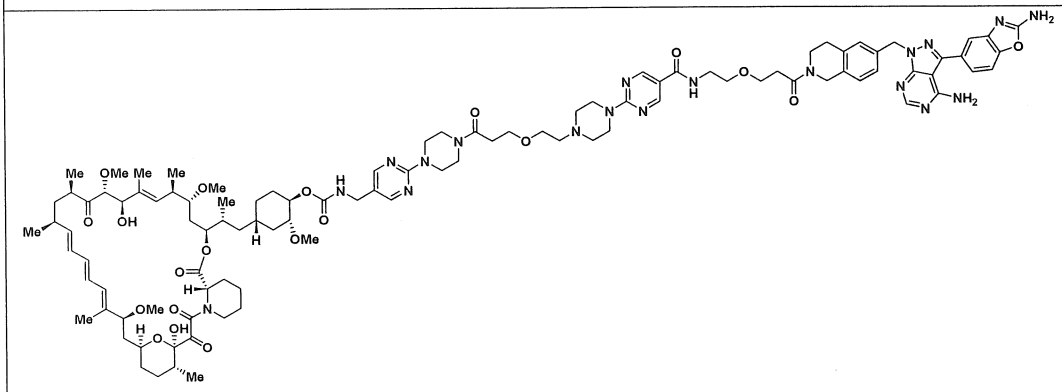
Ví dụ 62



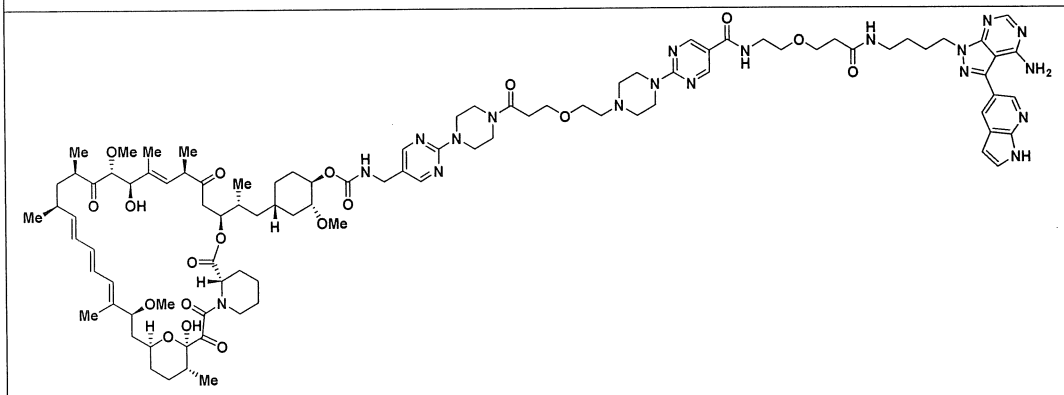
Ví dụ 63



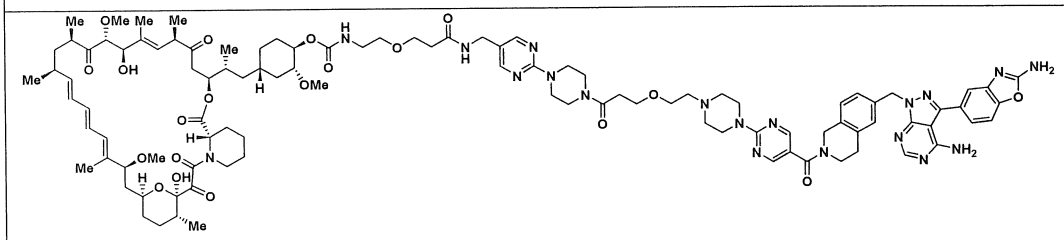
Ví dụ 64



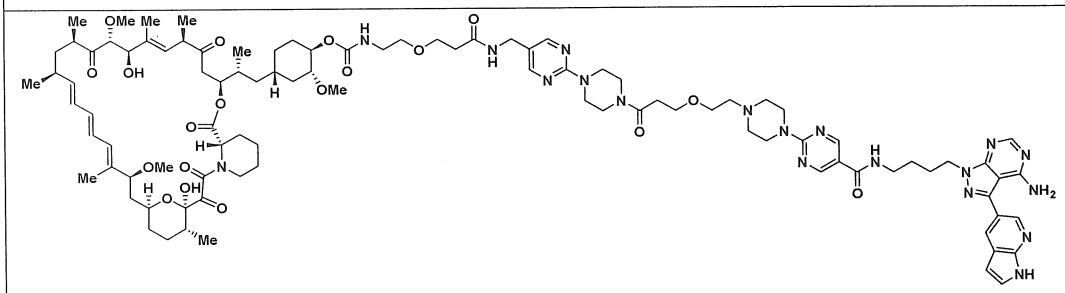
Ví dụ 65



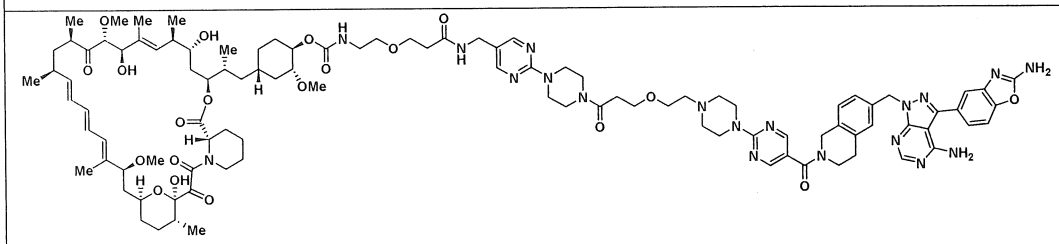
Ví dụ 66



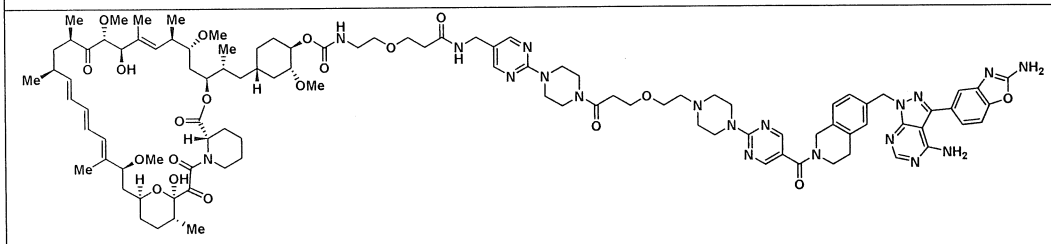
Ví dụ 67



Ví dụ 68



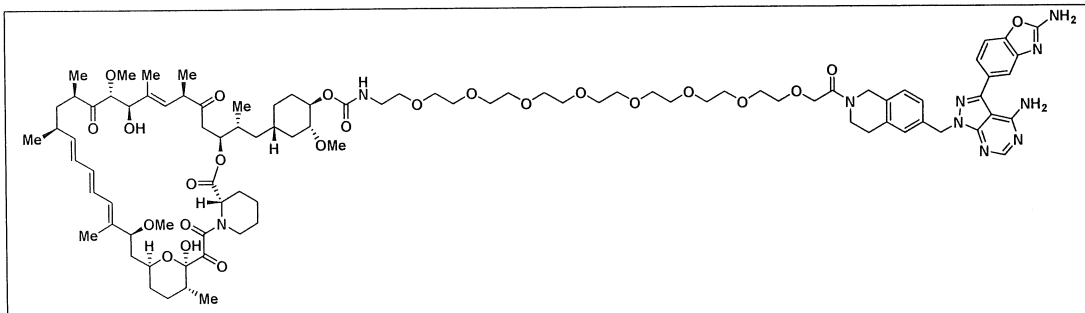
Ví dụ 69



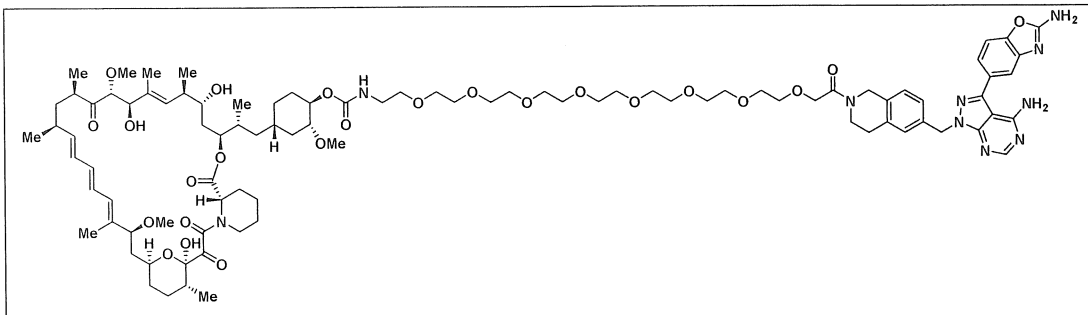
Ví dụ 70

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

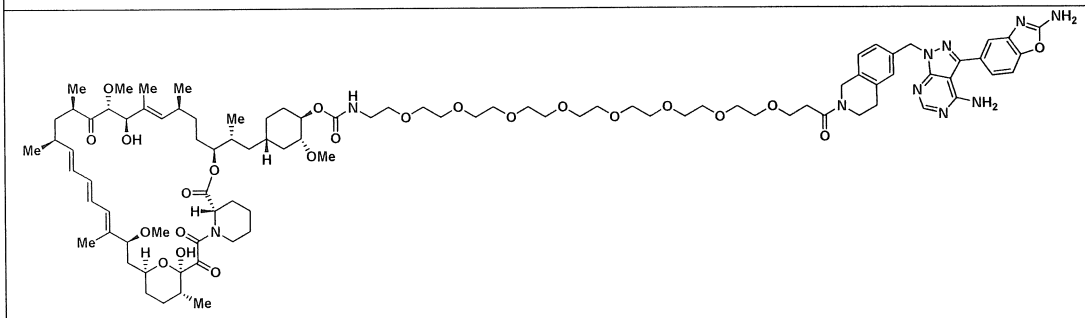
Phương án II-73. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



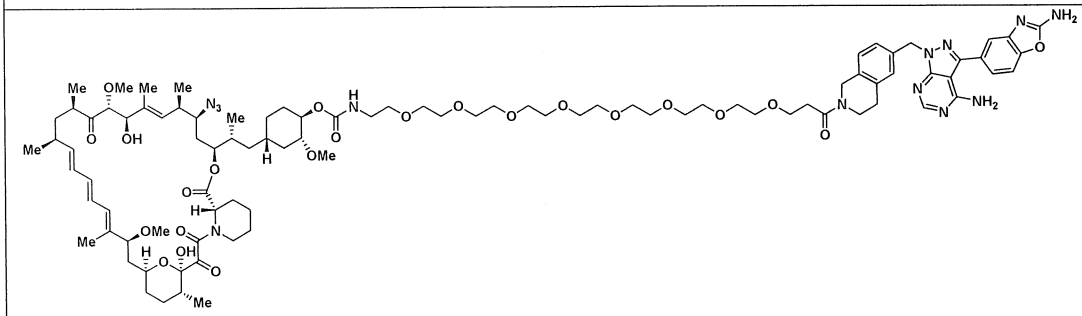
Ví dụ 71



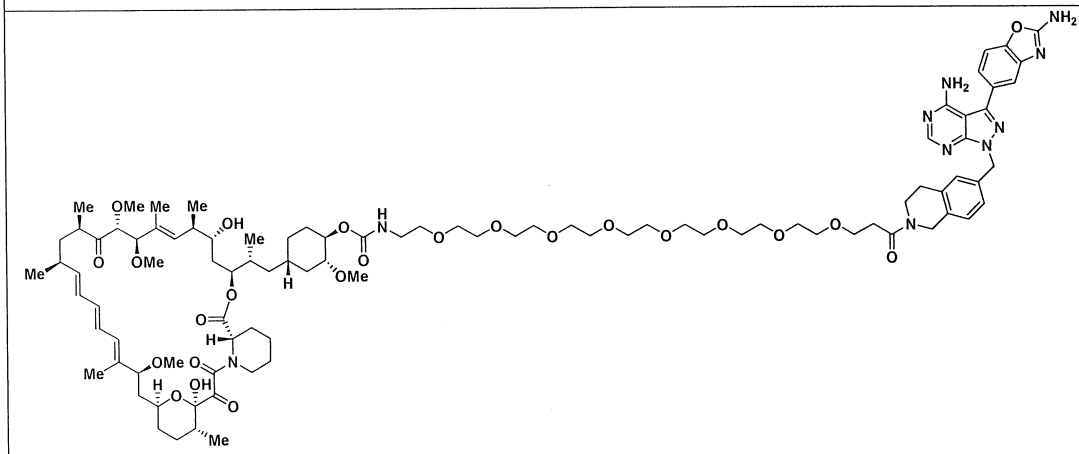
Ví dụ 72



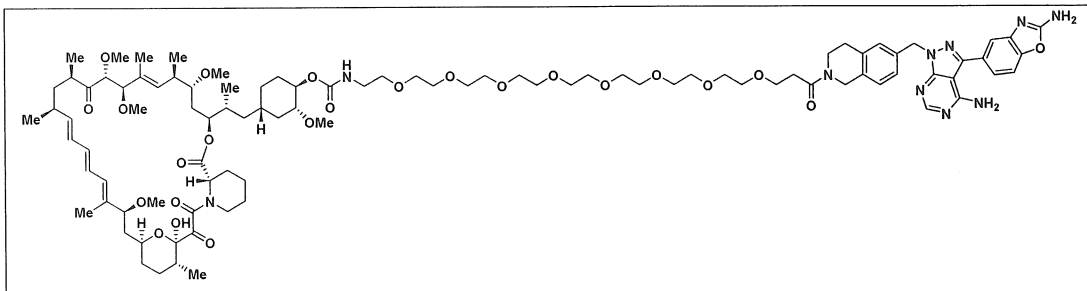
Ví dụ 73



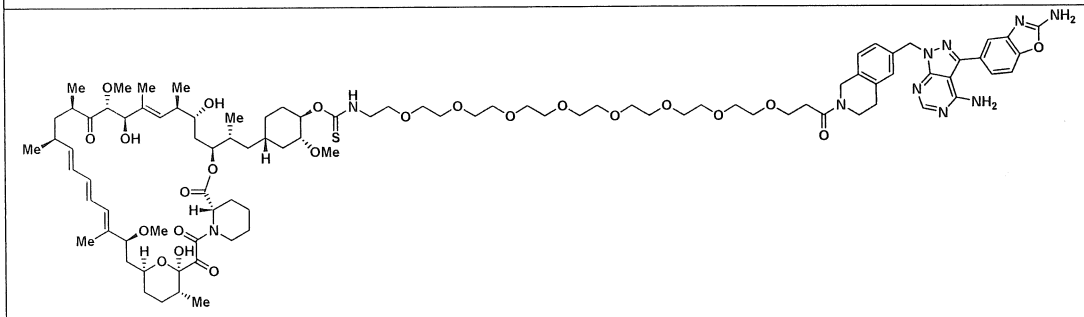
Ví dụ 74



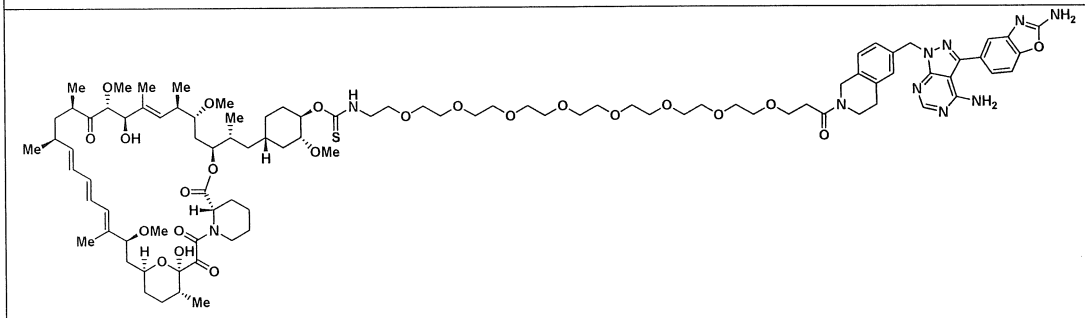
Ví dụ 75



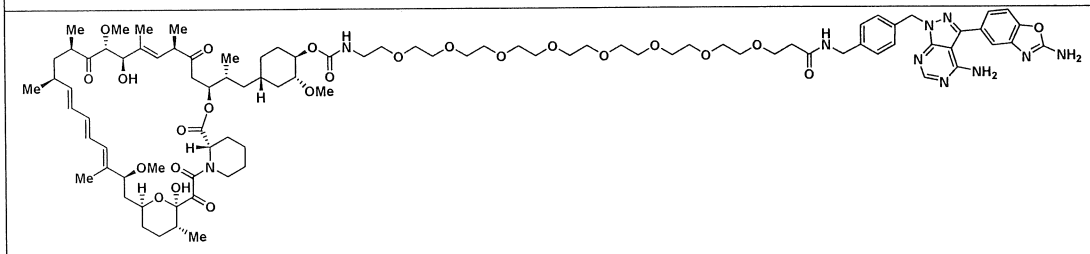
Ví dụ 76



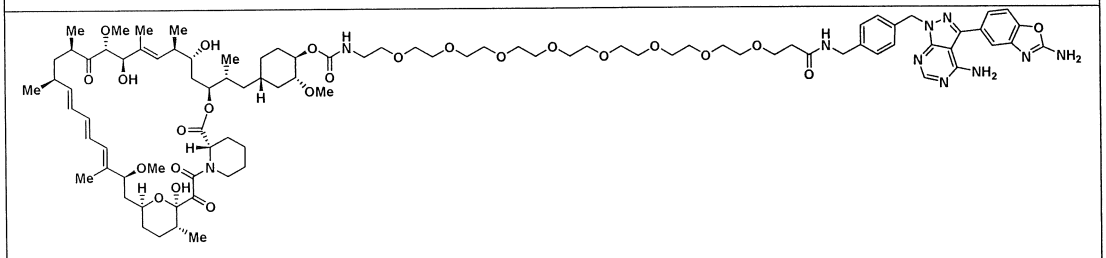
Ví dụ 77



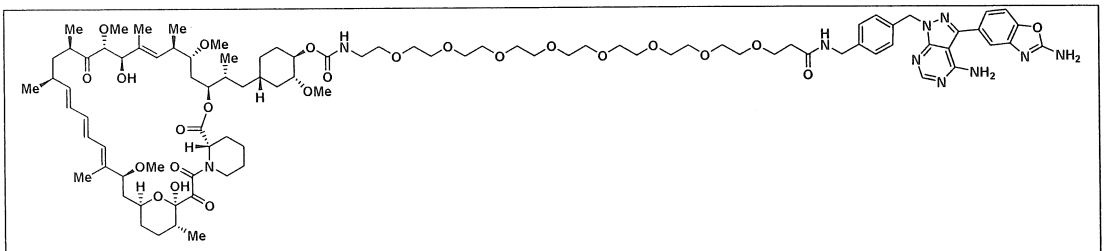
Ví dụ 78



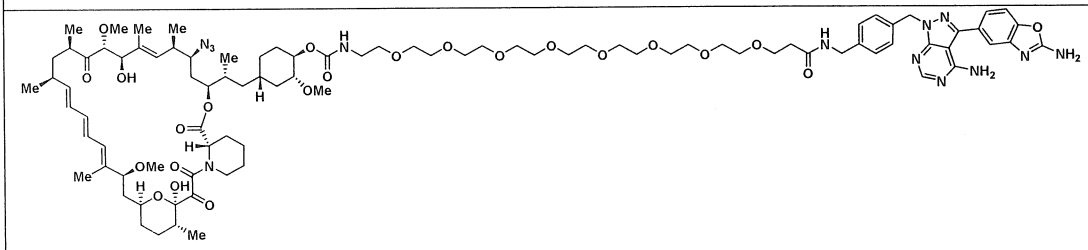
Ví dụ 79



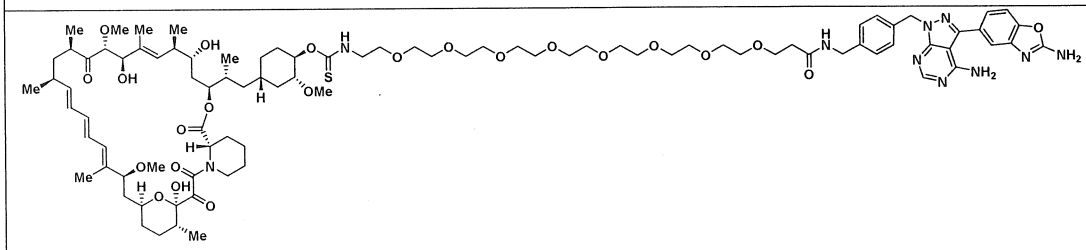
Ví dụ 80



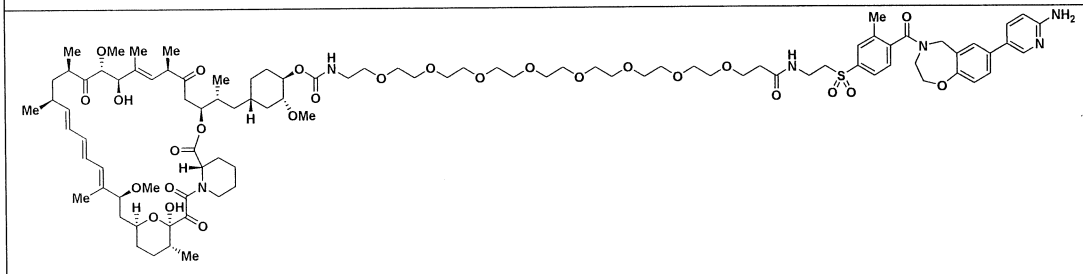
Ví dụ 81



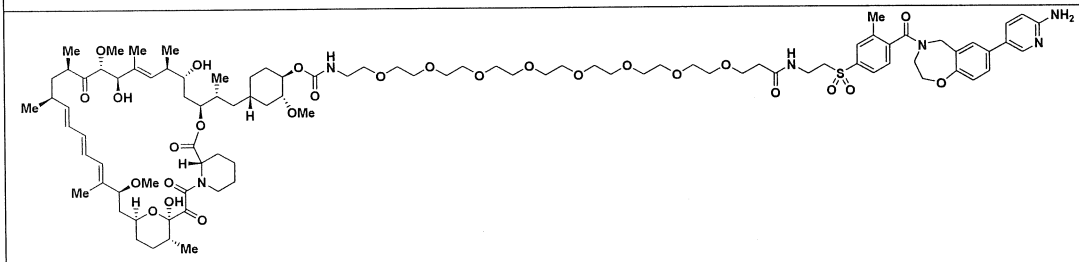
Ví dụ 82



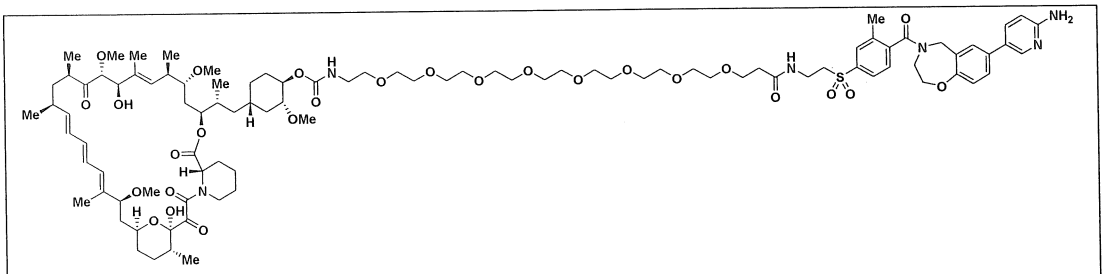
Ví dụ 83



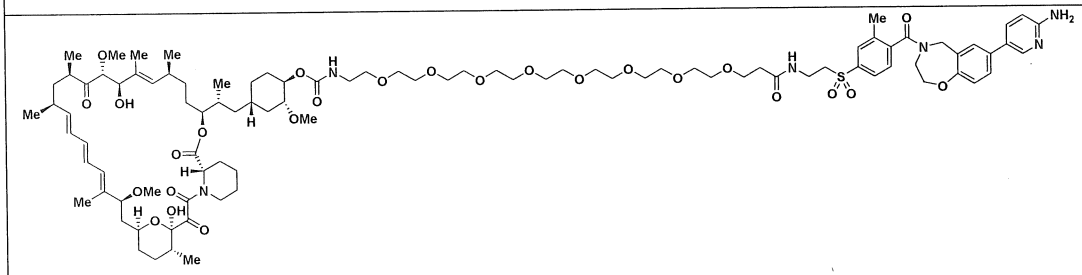
Ví dụ 84



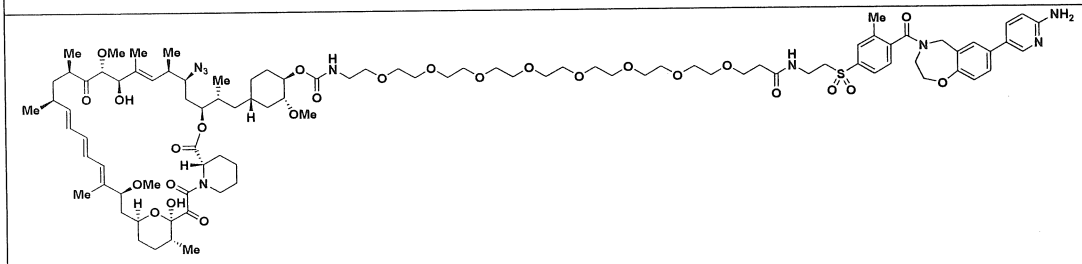
Ví dụ 85



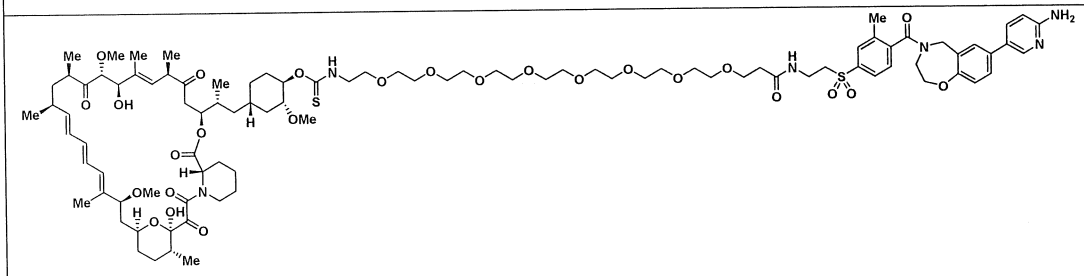
Ví dụ 86



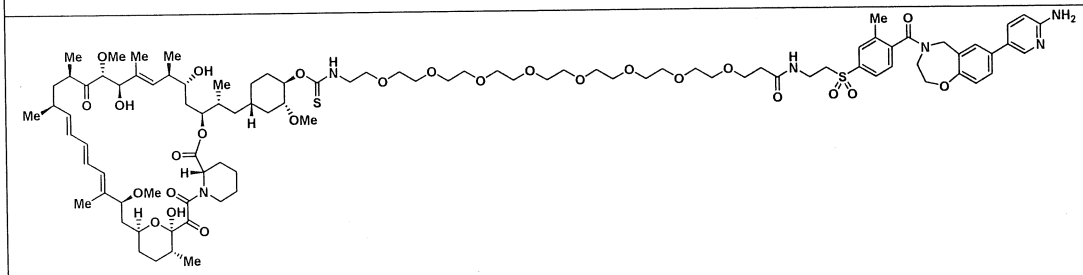
Ví dụ 87



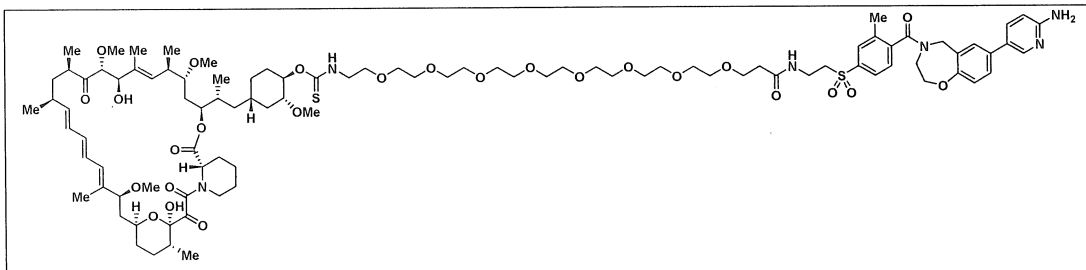
Ví dụ 88



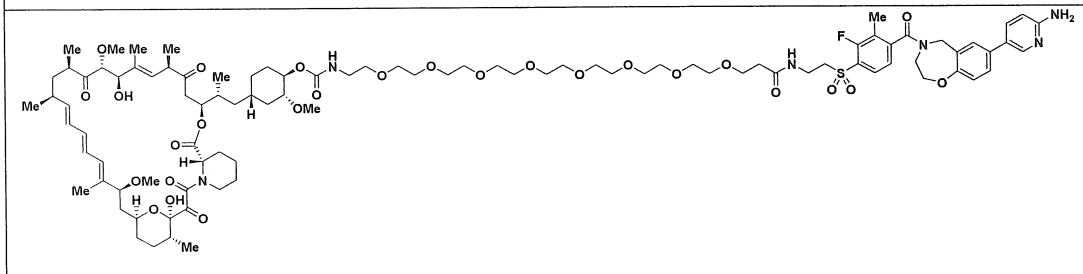
Ví dụ 89



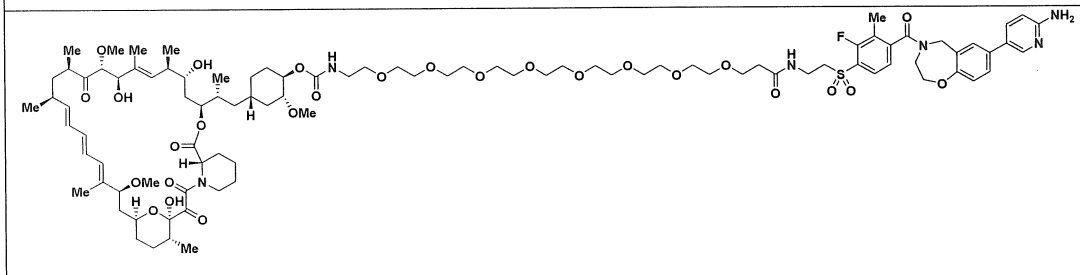
Ví dụ 90



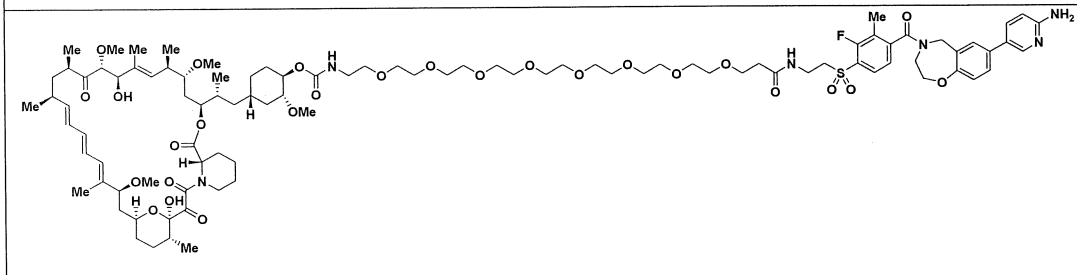
Ví dụ 91



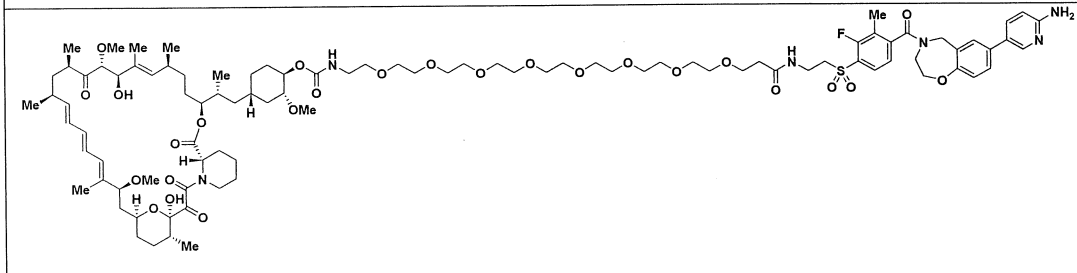
Ví dụ 92



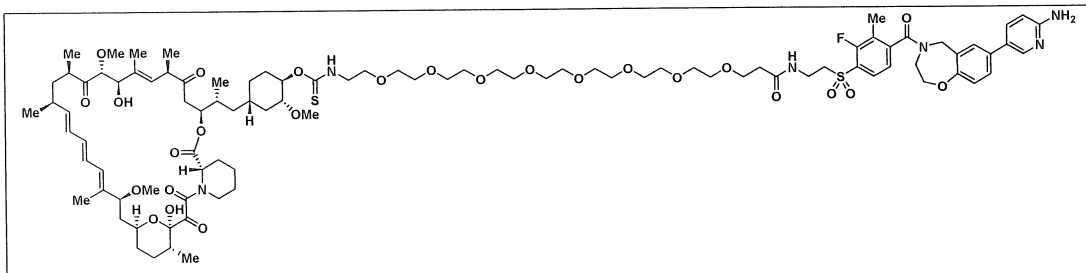
Ví dụ 93



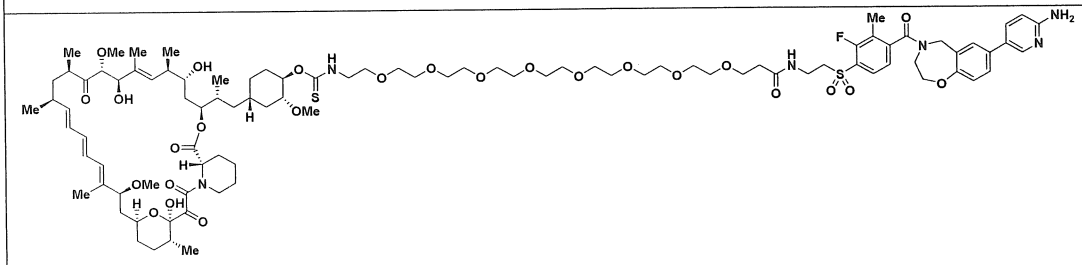
Ví dụ 94



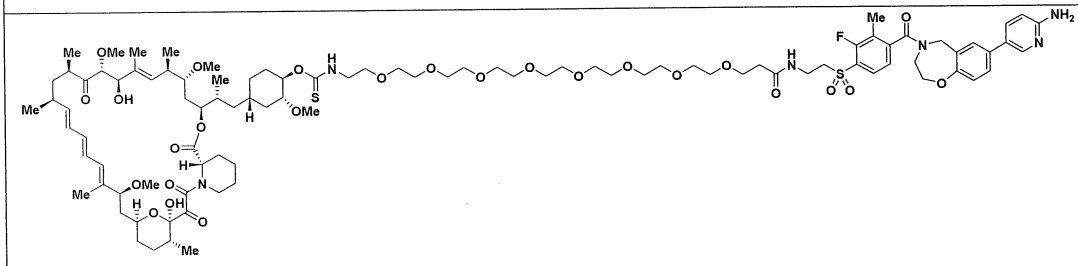
Ví dụ 95



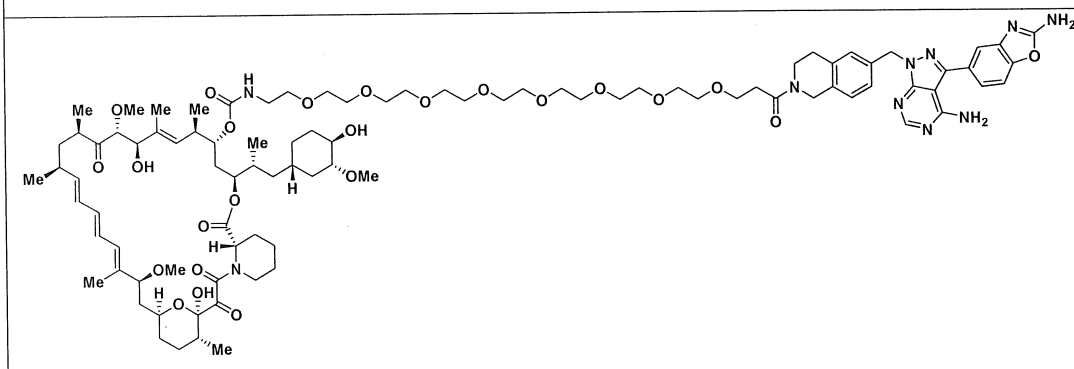
Ví dụ 96



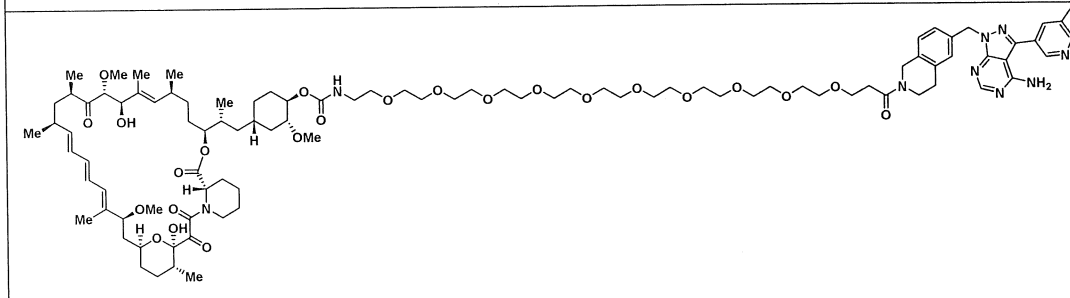
Ví dụ 97



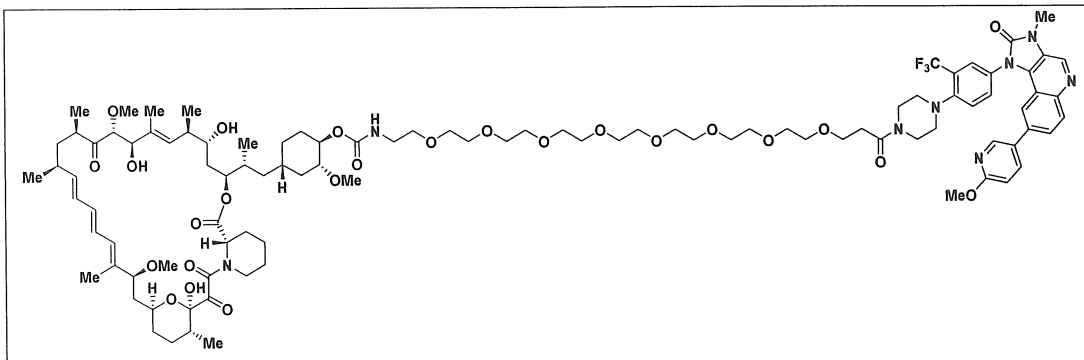
Ví dụ 98



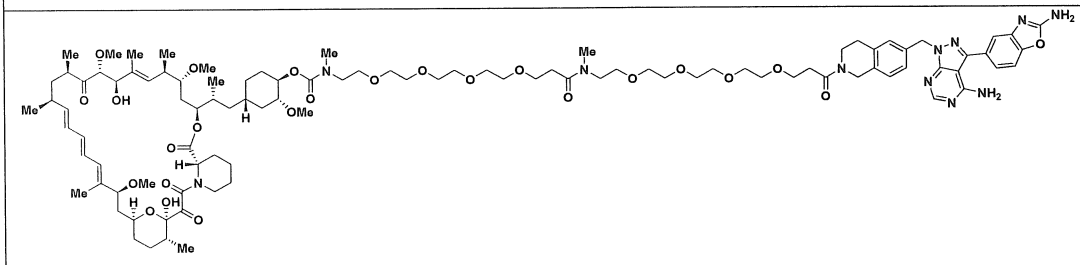
Ví dụ 99



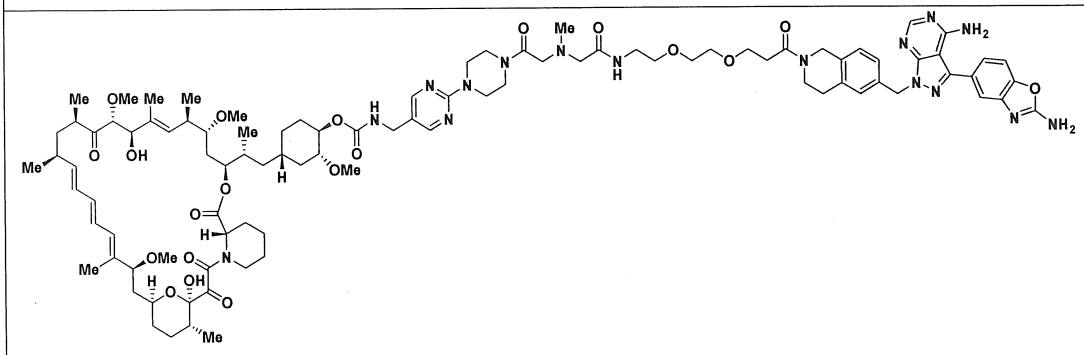
Ví dụ 100



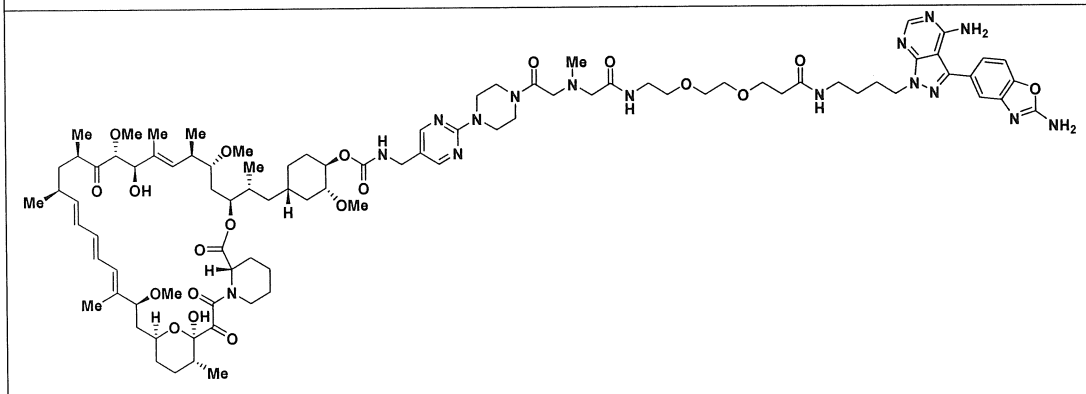
Ví dụ 101



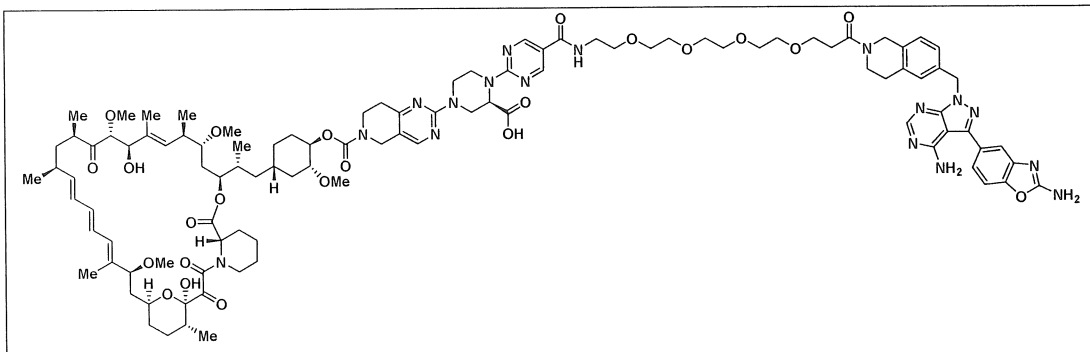
Ví dụ 102



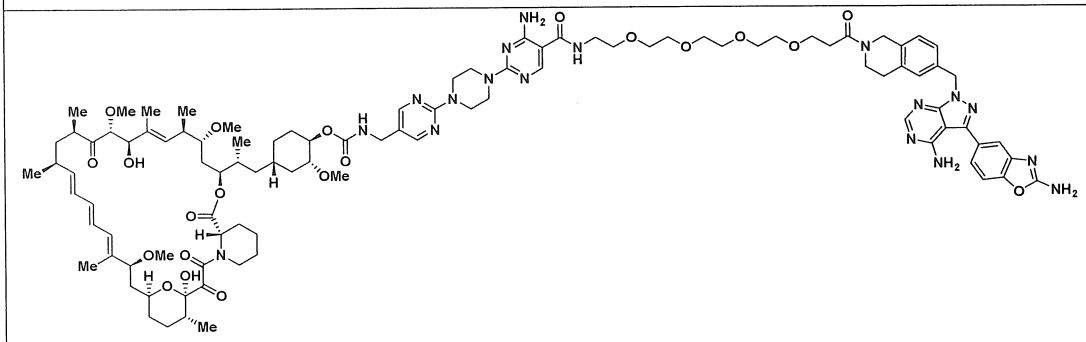
Ví dụ 103



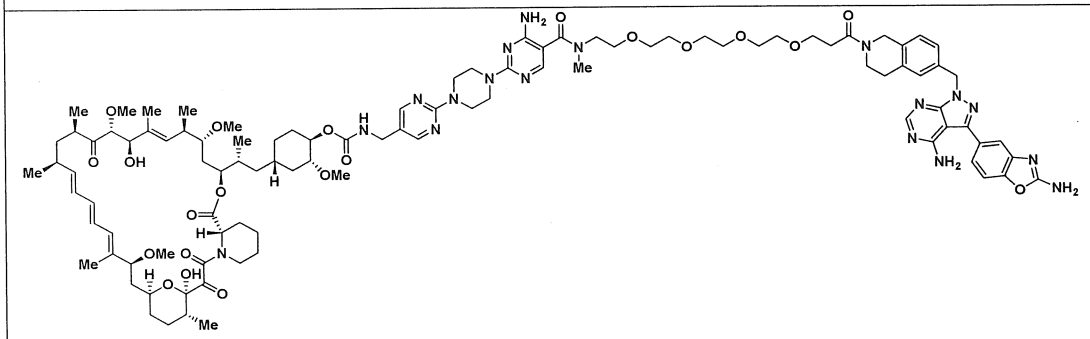
Ví dụ 104



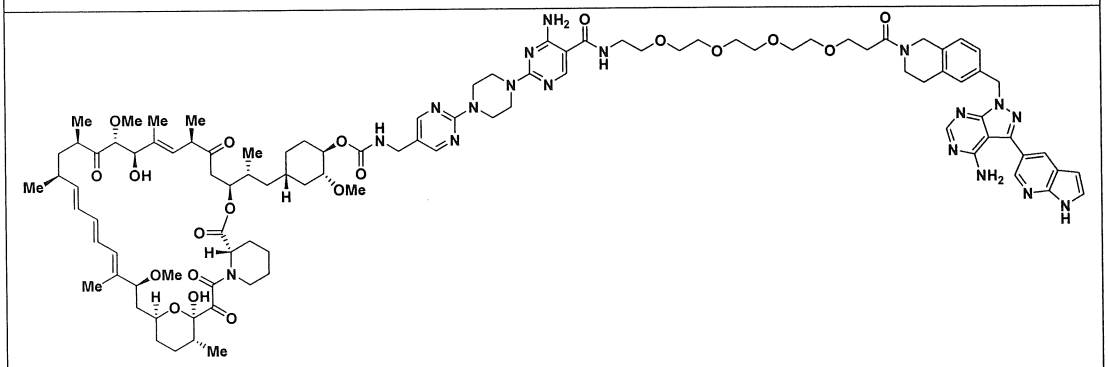
Ví dụ 105



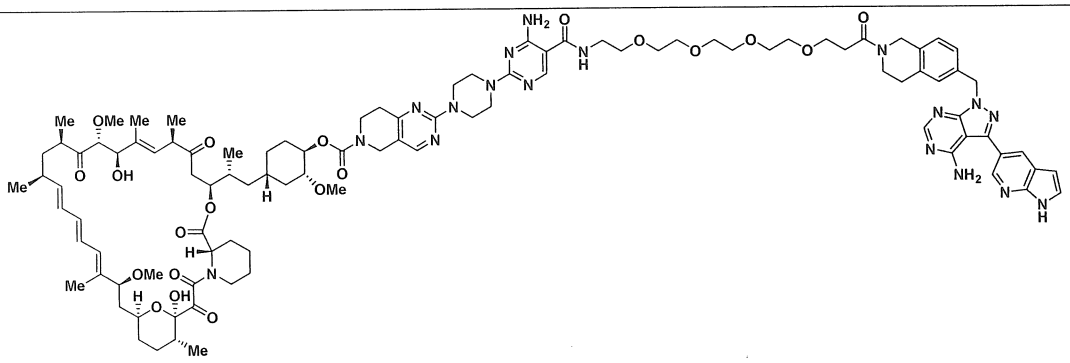
Ví dụ 106



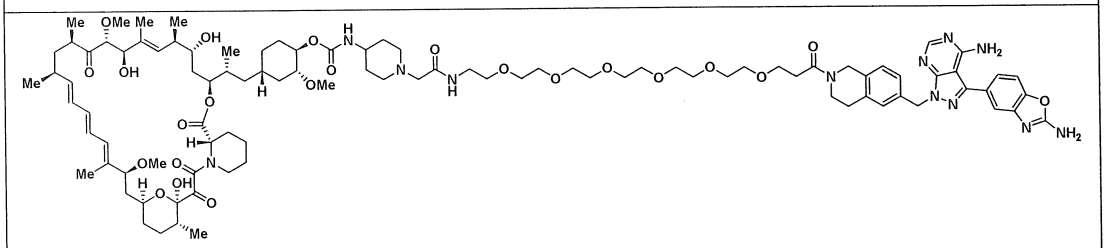
Ví dụ 107



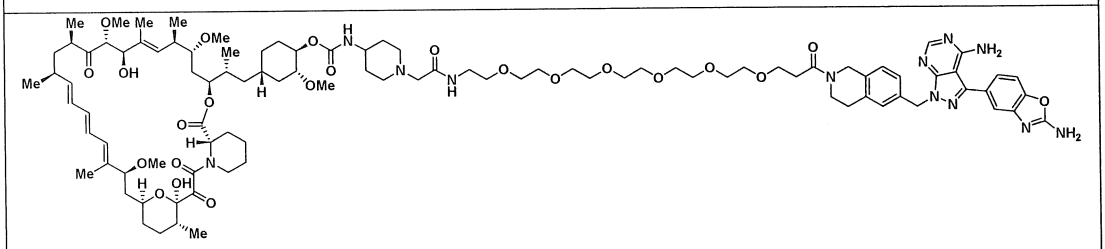
Ví dụ 108



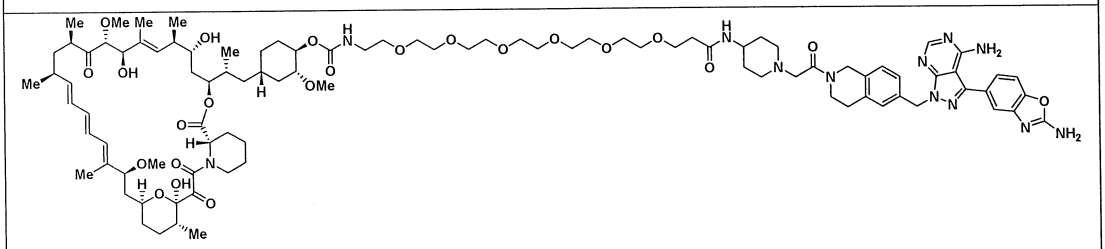
Ví dụ 109



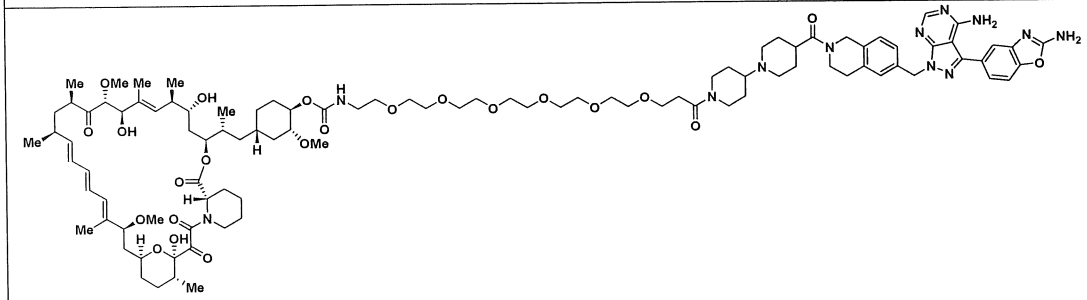
Ví dụ 110



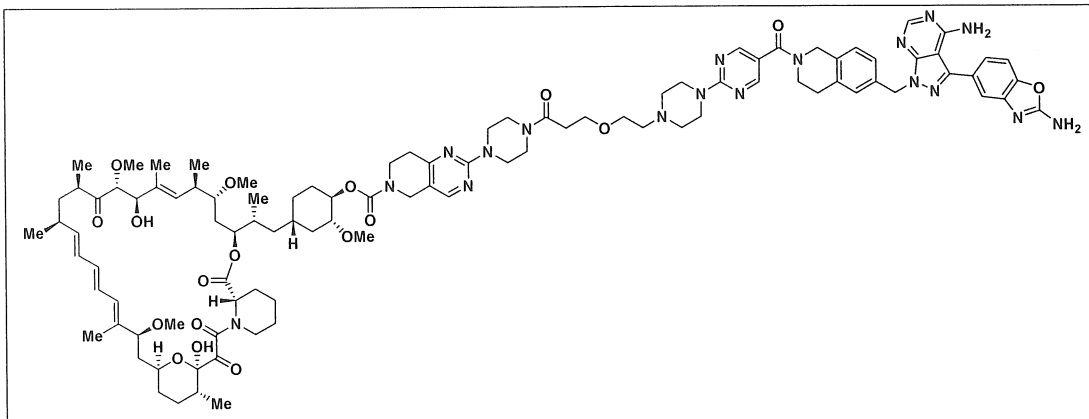
Ví dụ 111



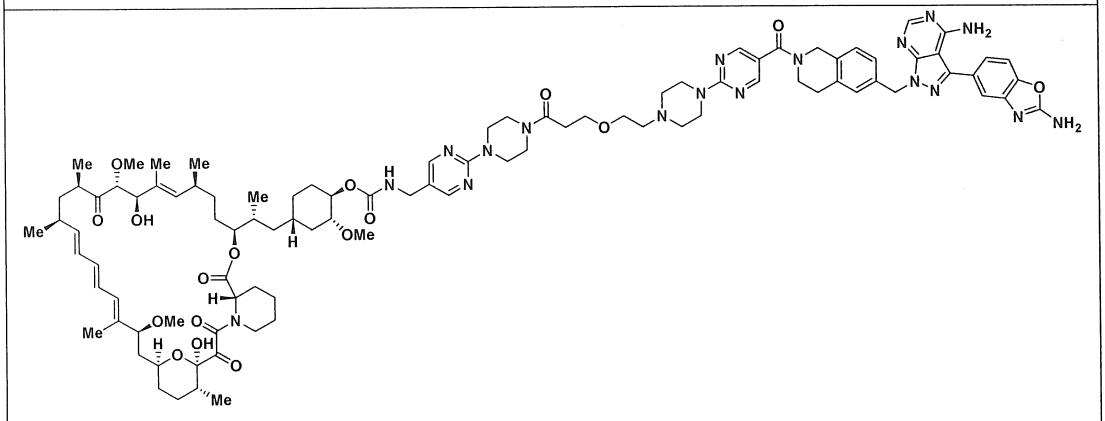
Ví dụ 112



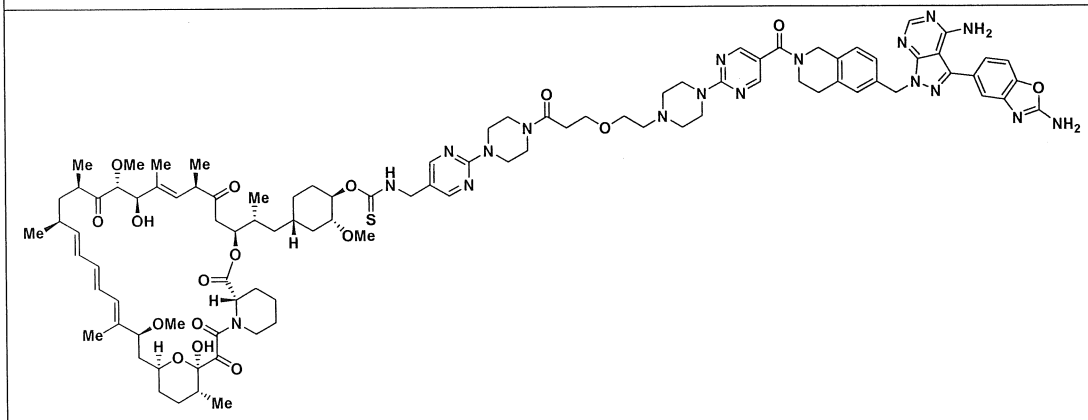
Ví dụ 113



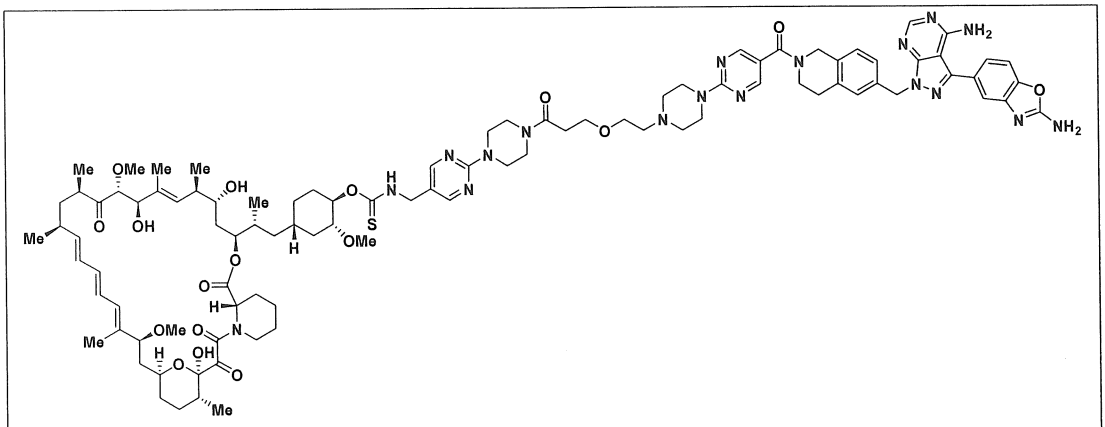
Ví dụ 114



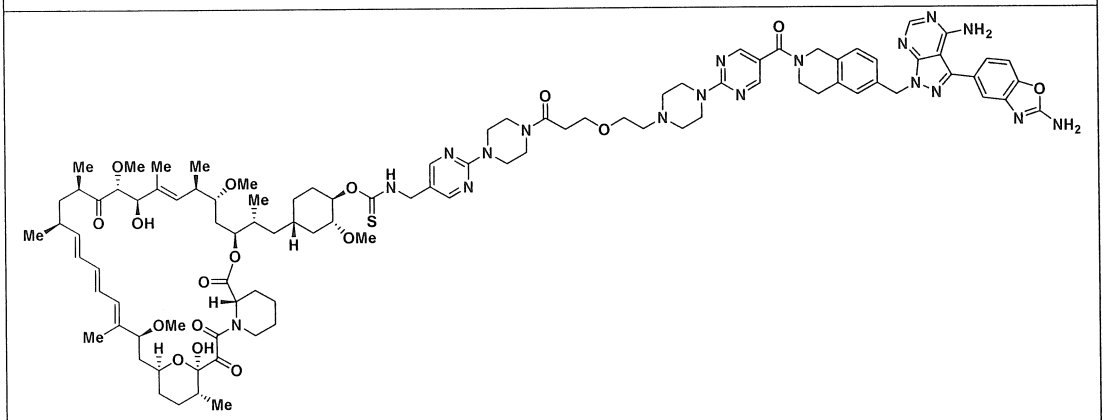
Ví dụ 115



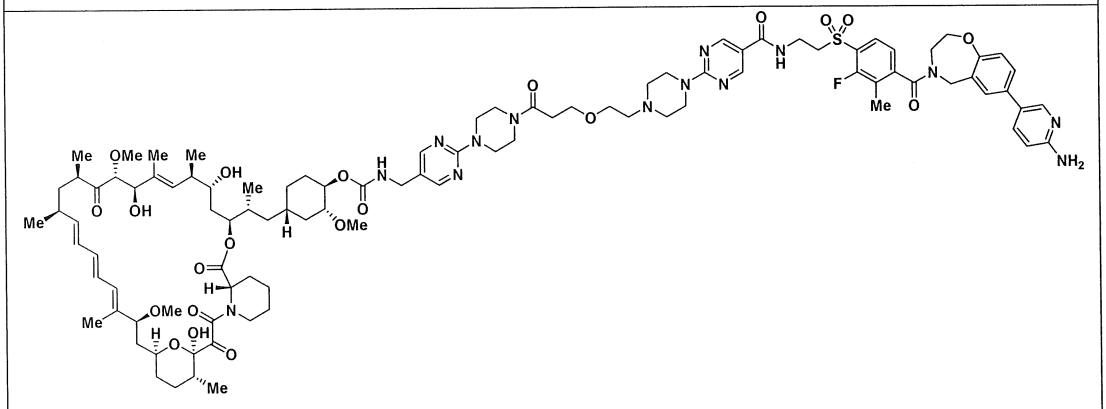
Ví dụ 116



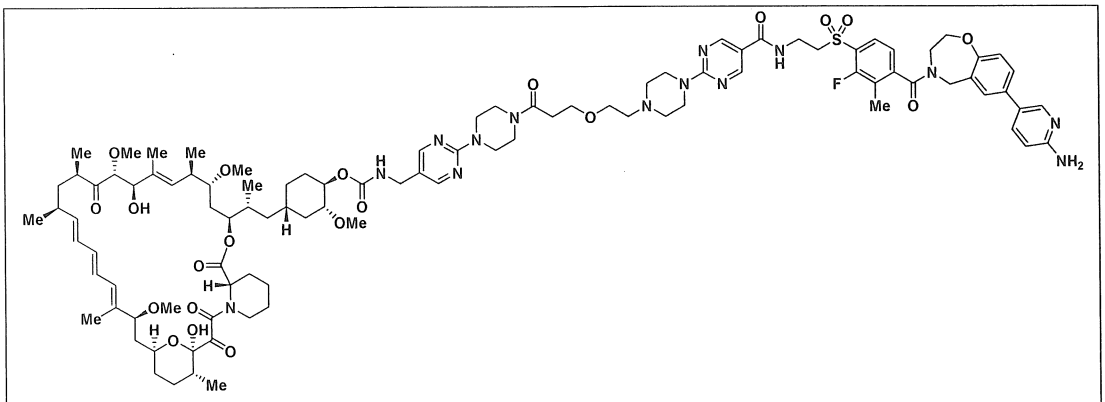
Ví dụ 117



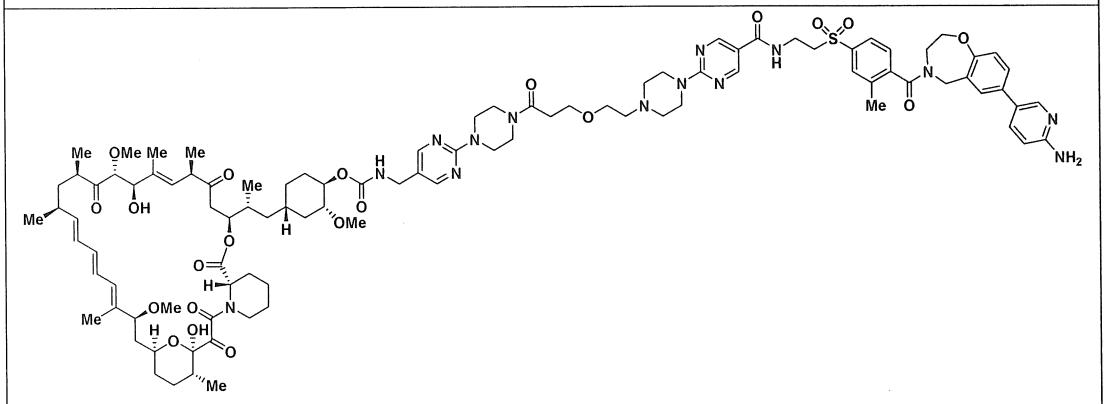
Ví dụ 118



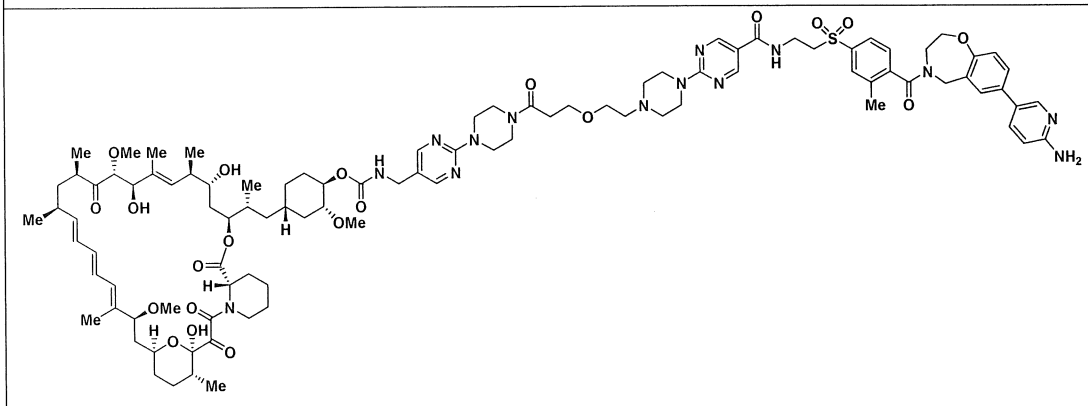
Ví dụ 119



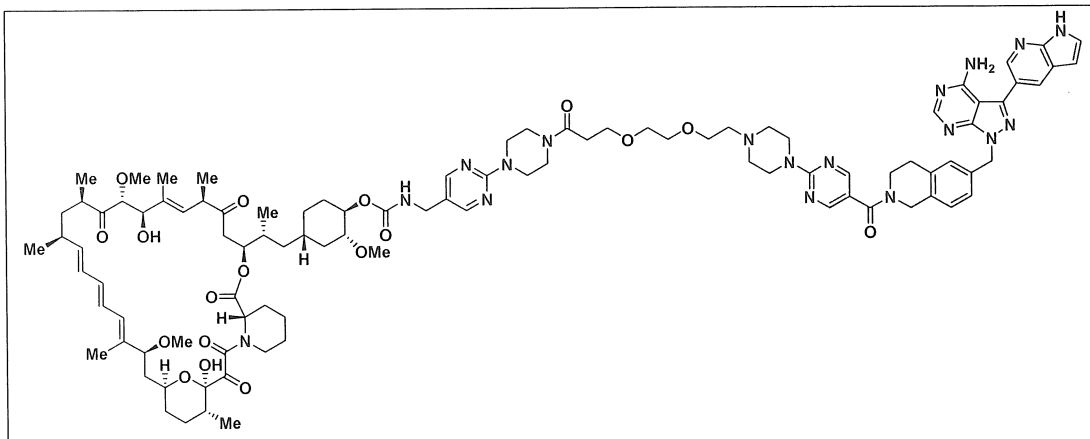
Ví dụ 120



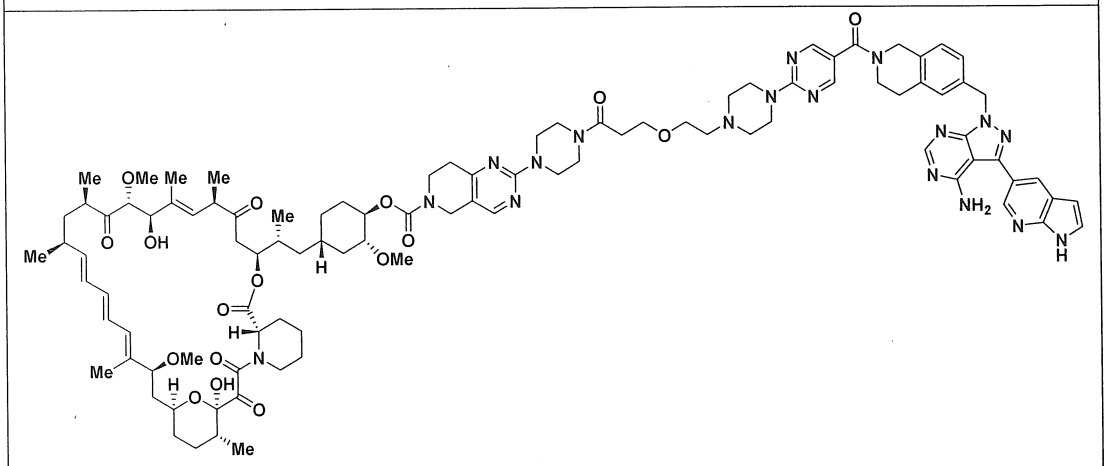
Ví dụ 121



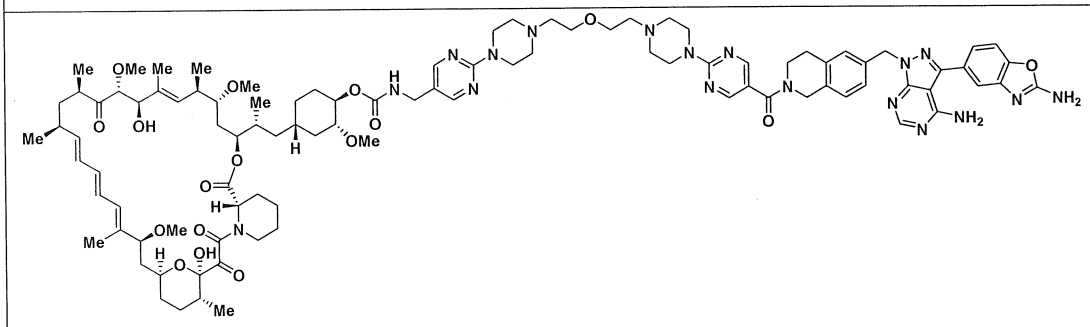
Ví dụ 122



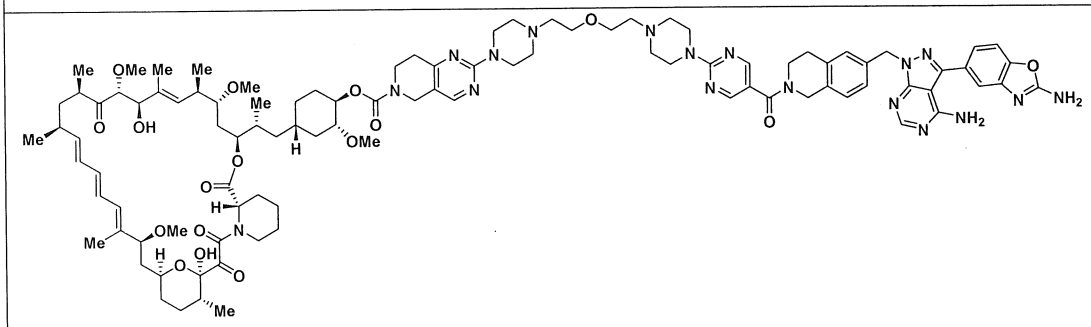
Ví dụ 123



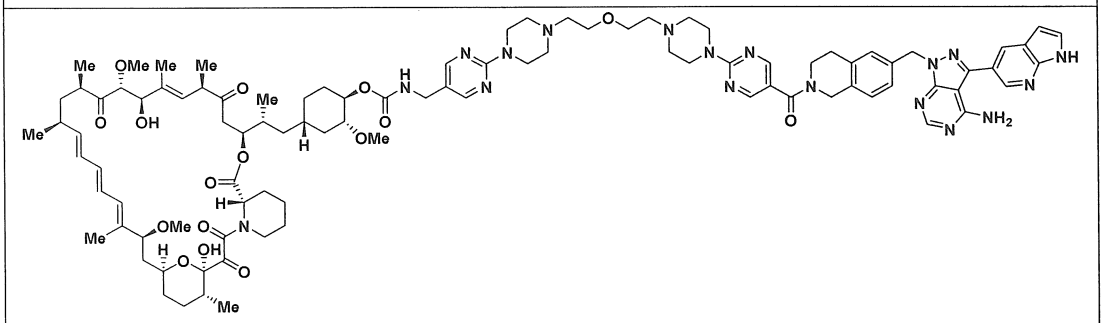
Ví dụ 124



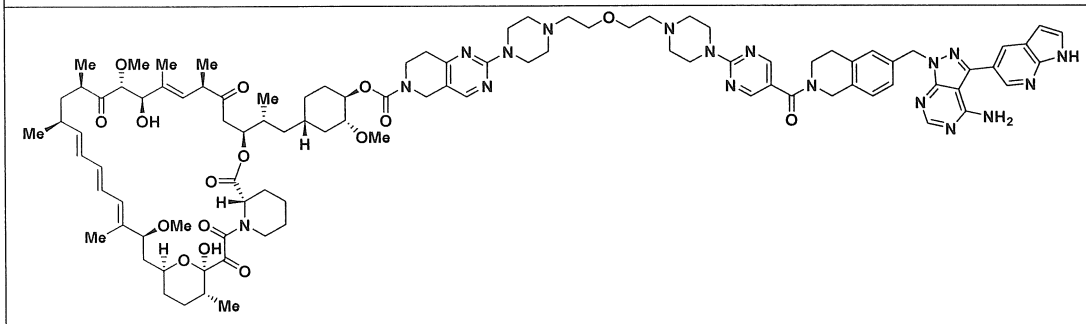
Ví dụ 125



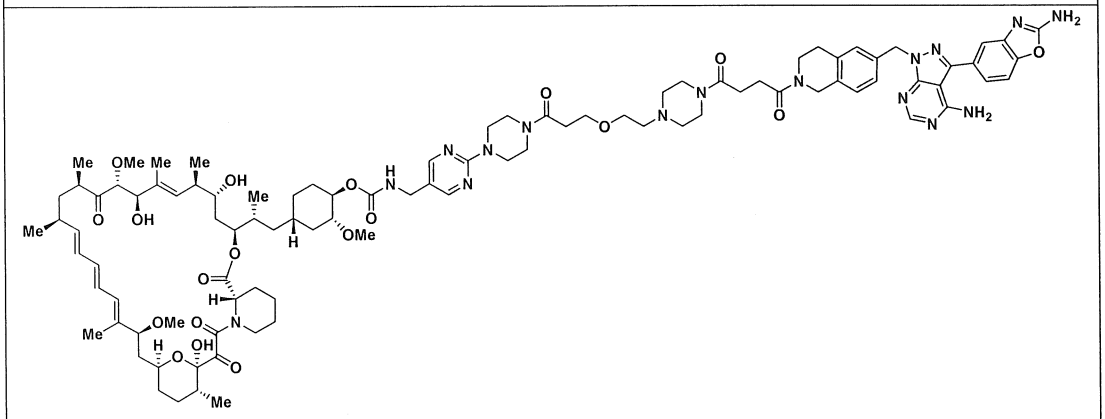
Ví dụ 126



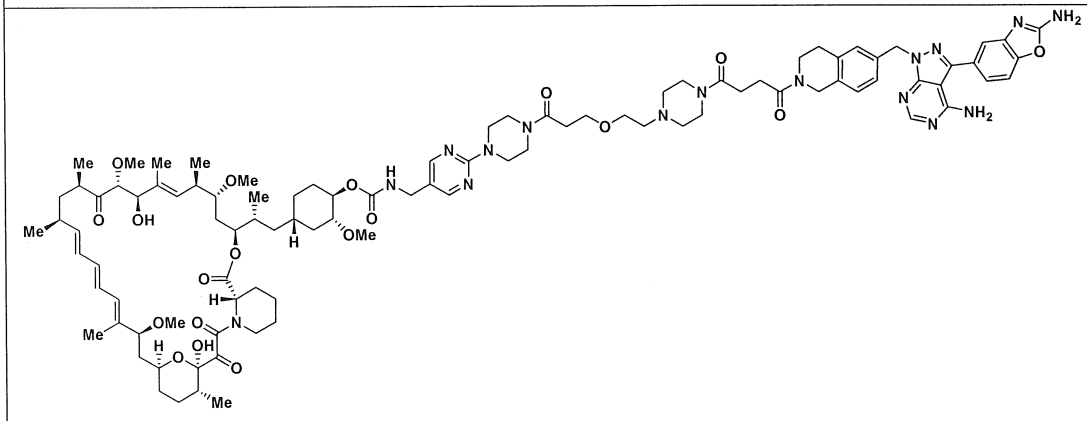
Ví dụ 127



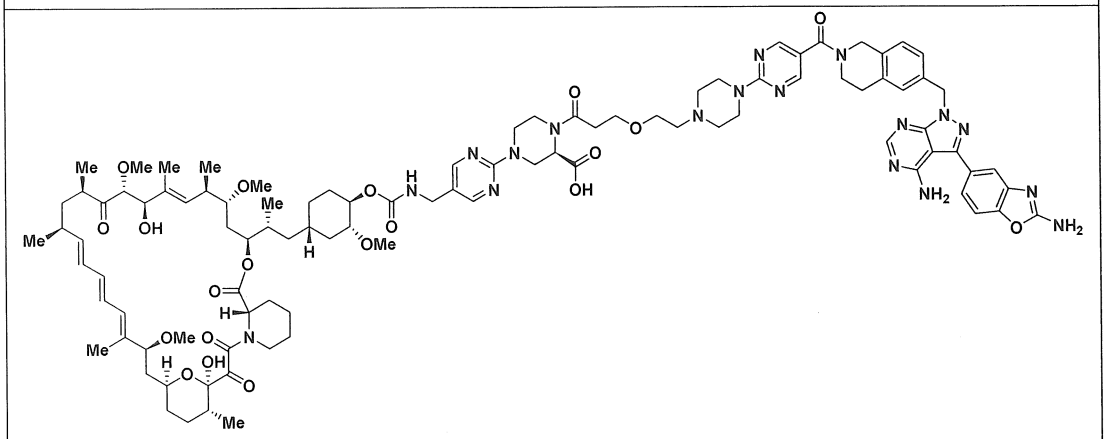
Ví dụ 128



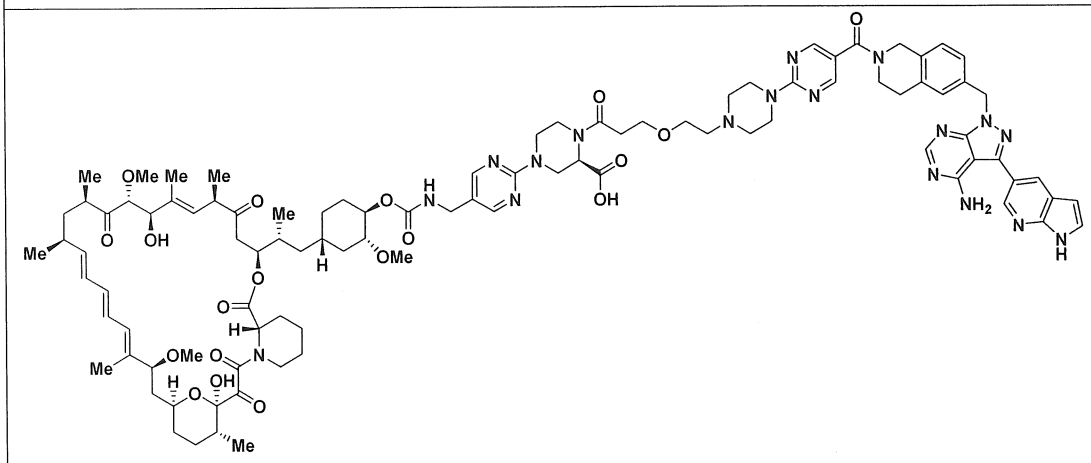
Ví dụ 129



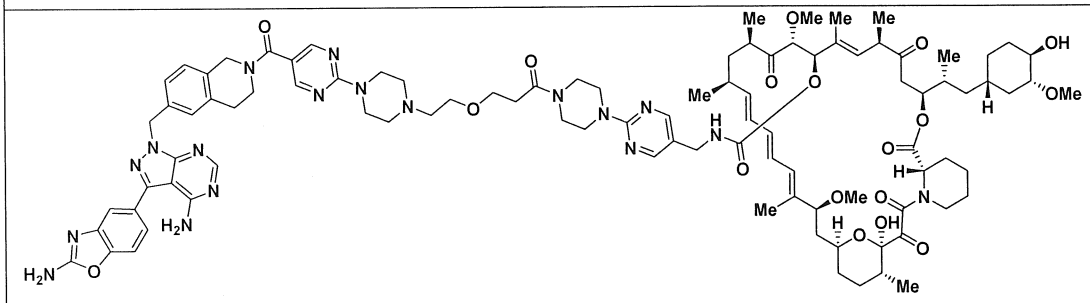
Ví dụ 130



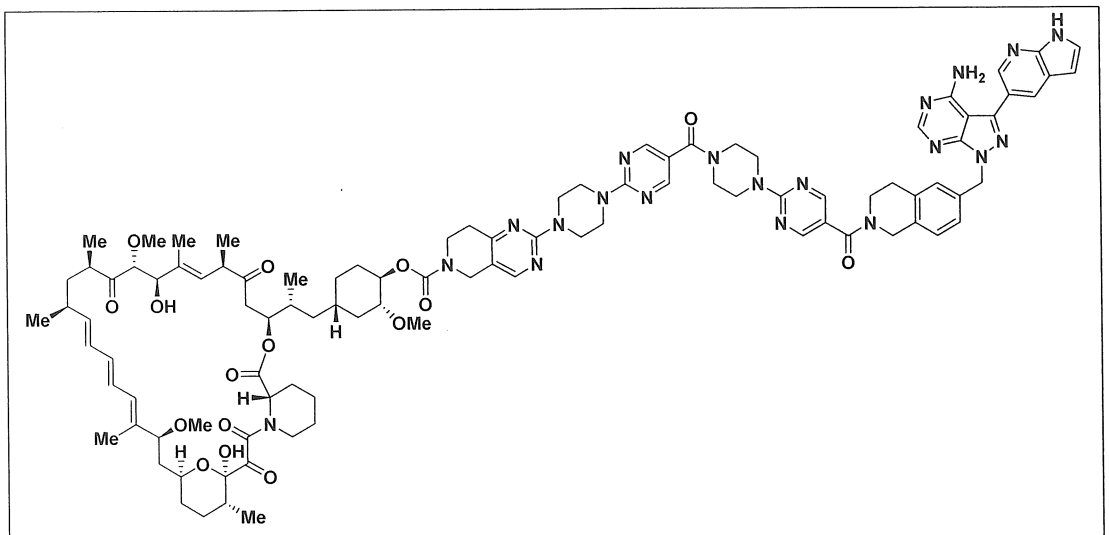
Ví dụ 131



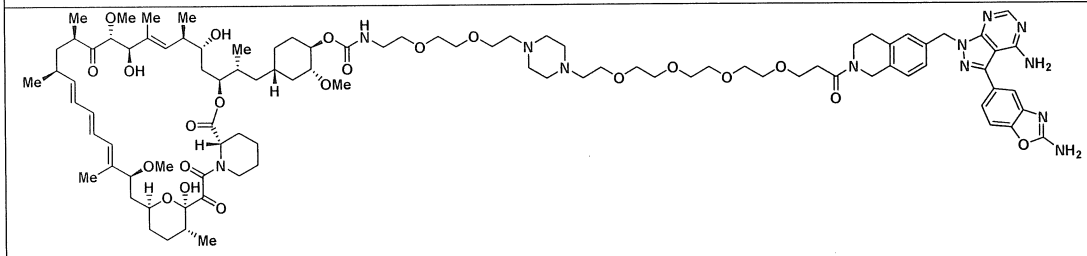
Ví dụ 132



Ví dụ 133



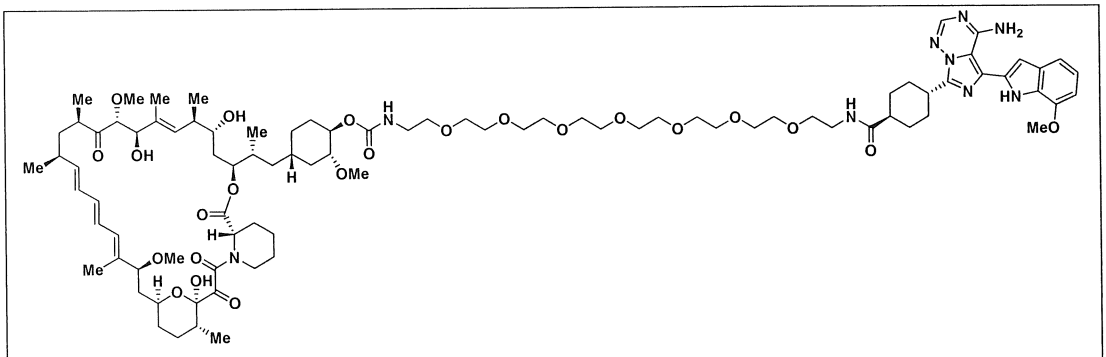
Ví dụ 134



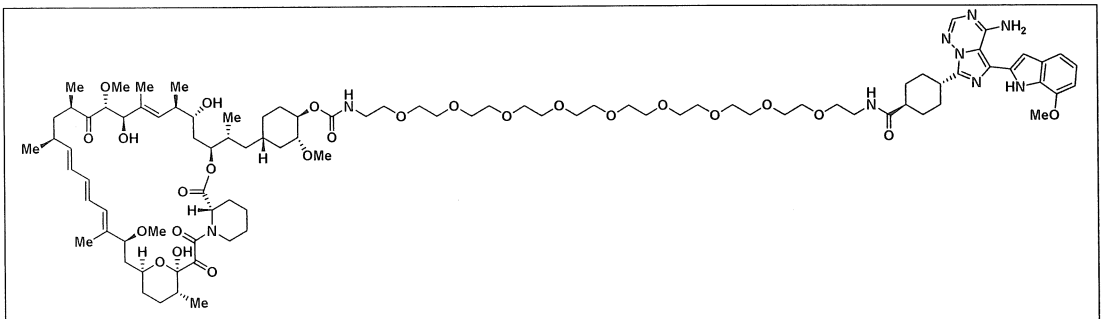
Ví dụ 135

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

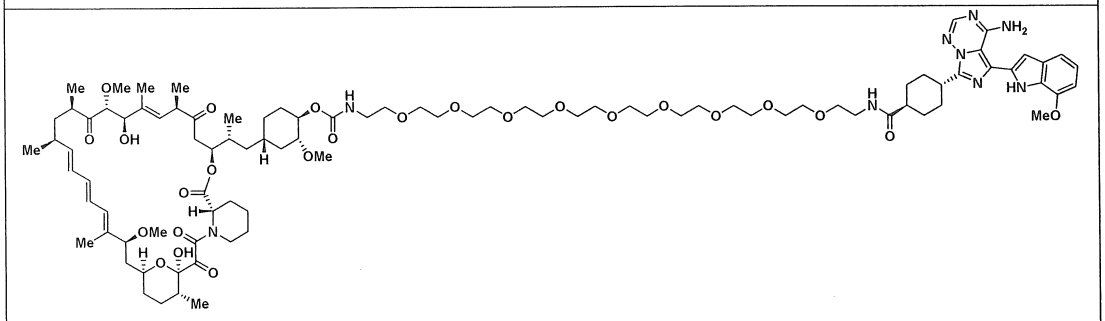
Phương án II-74. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



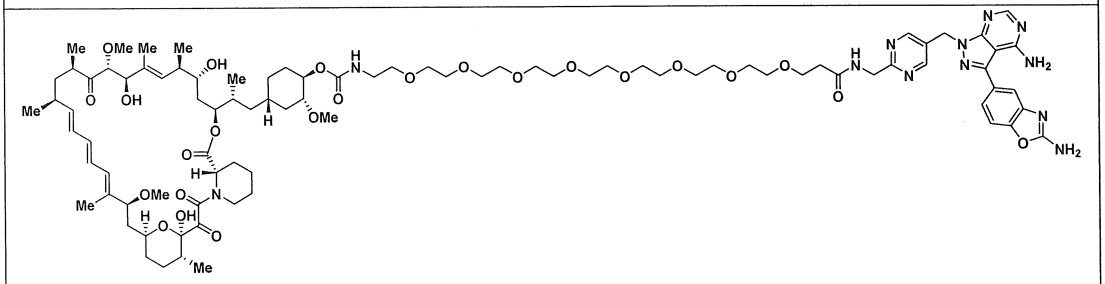
Ví dụ 136



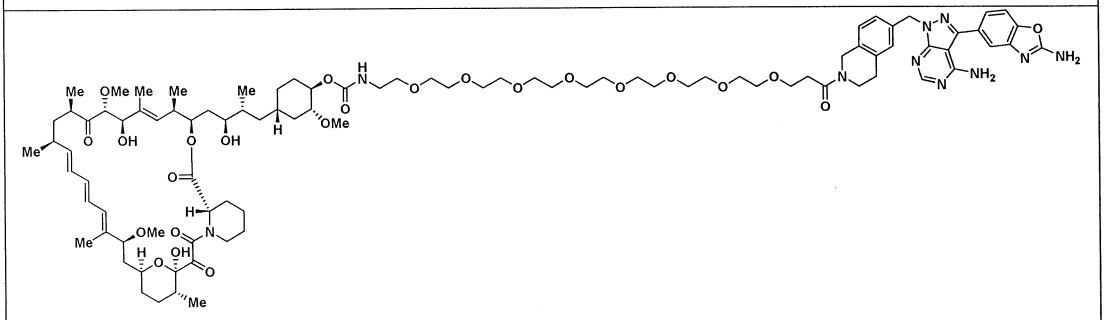
Ví dụ 137



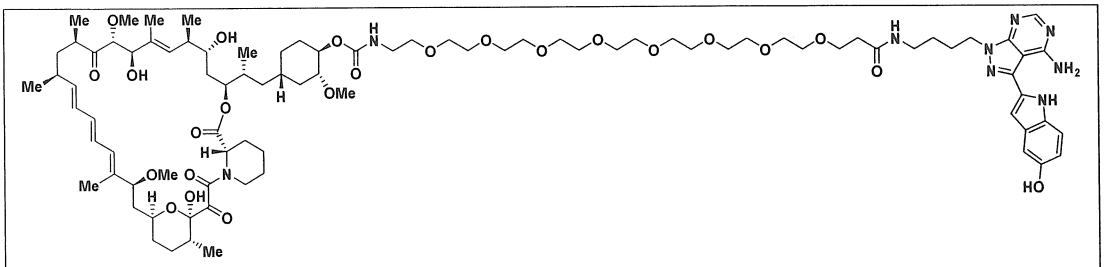
Ví dụ 138



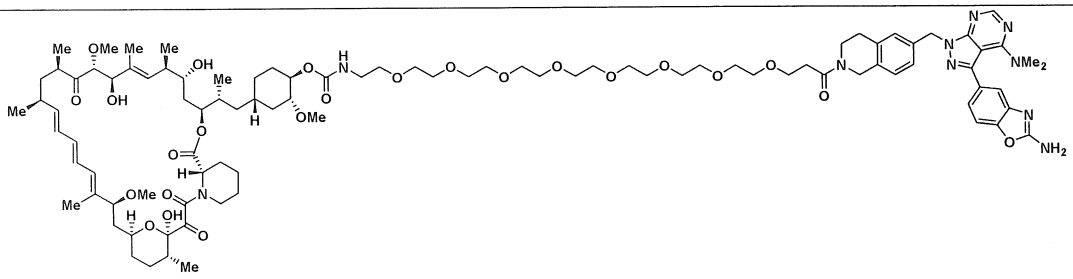
Ví dụ 139



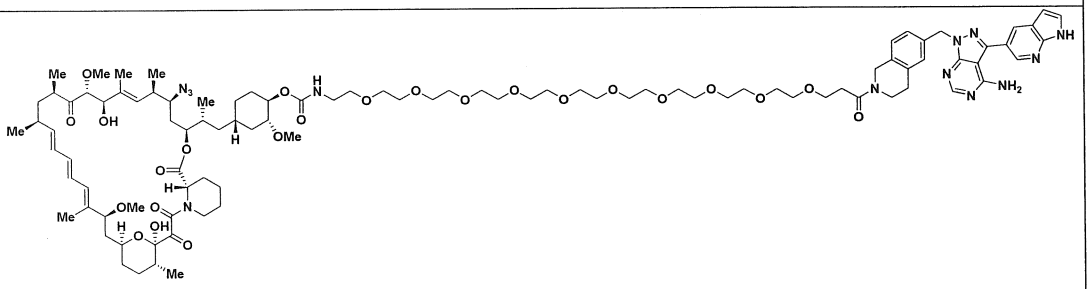
Ví dụ 140



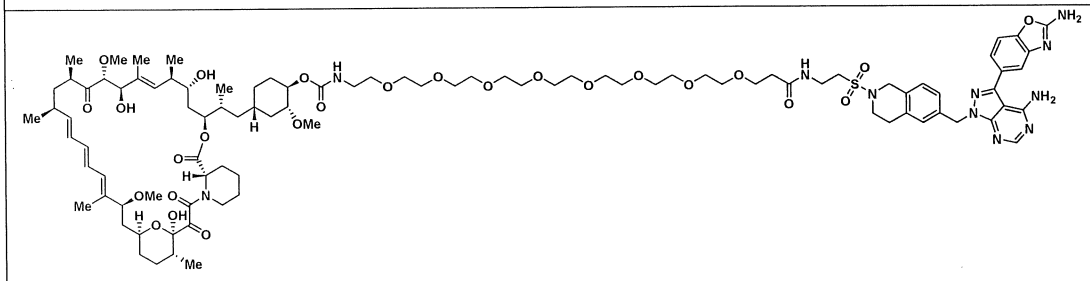
Ví dụ 141



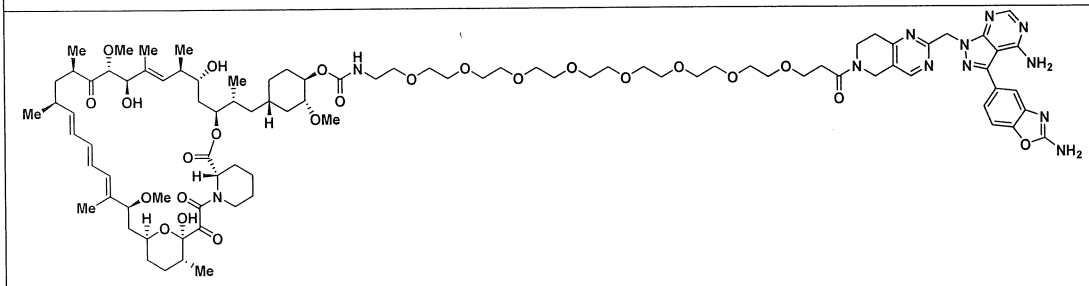
Ví dụ 142



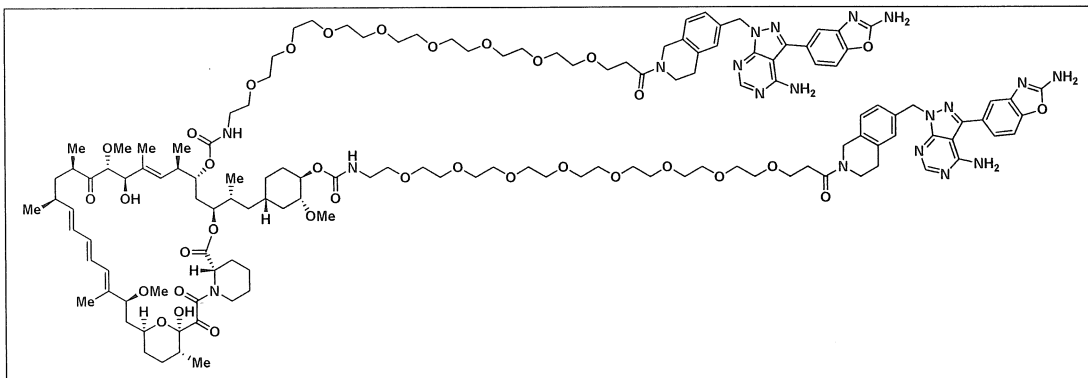
Ví dụ 143



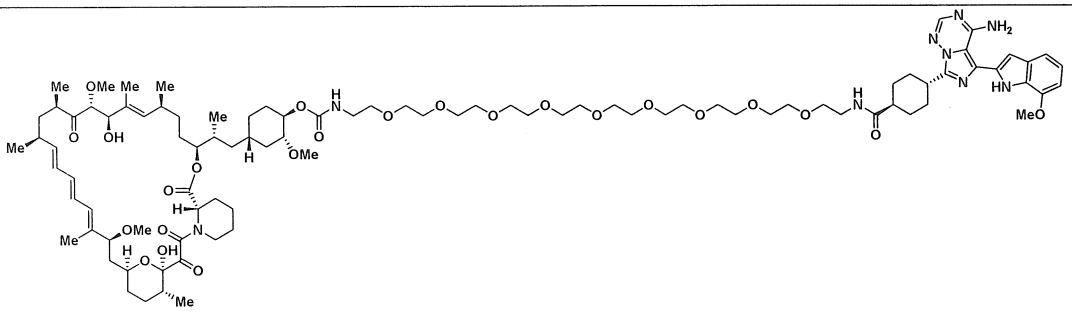
Ví dụ 144



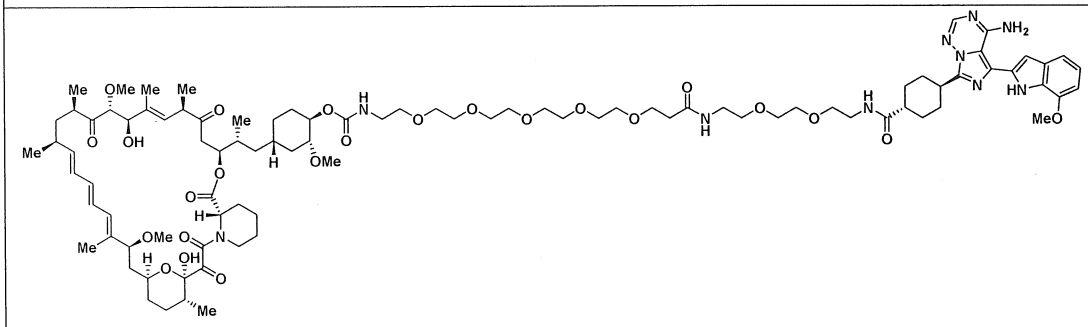
Ví dụ 145



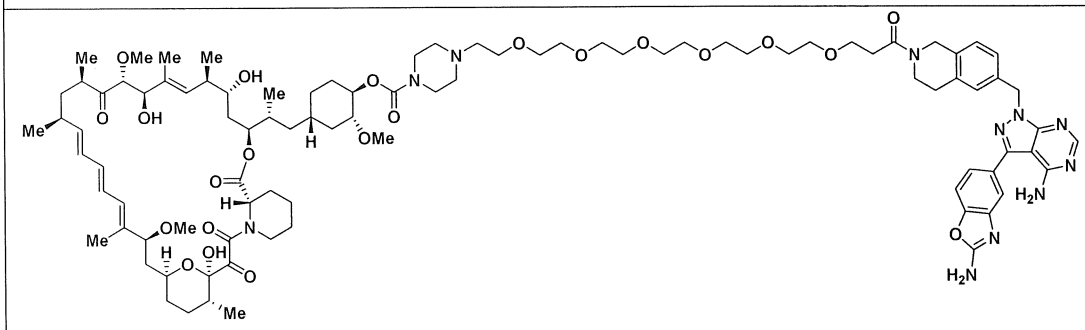
Ví dụ 146



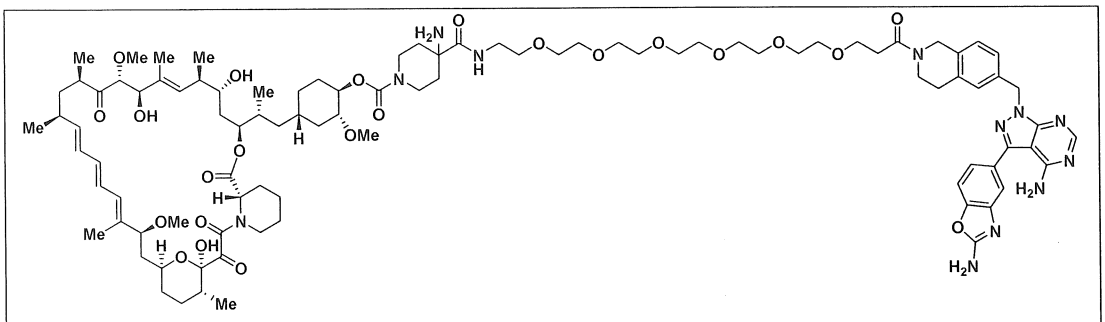
Ví dụ 147



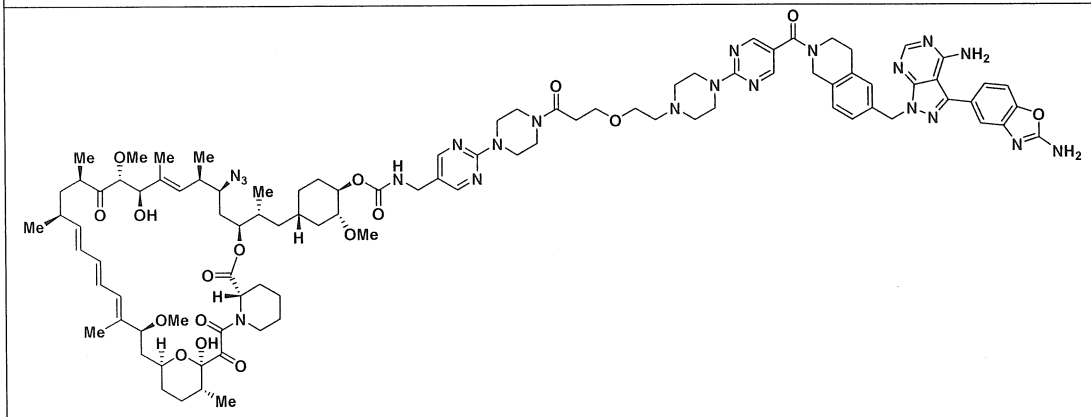
Ví dụ 148



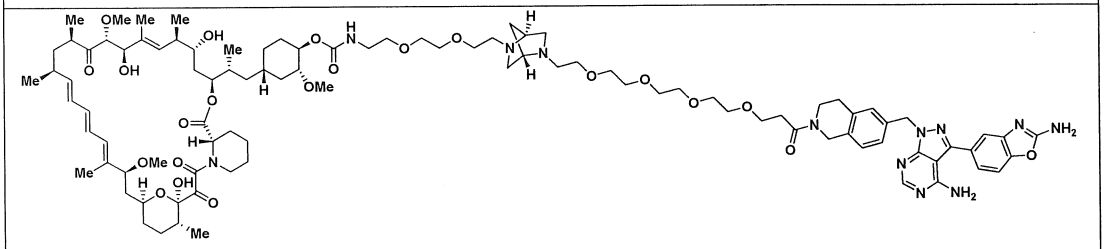
Ví dụ 149



Ví dụ 150



Ví dụ 151



Ví dụ 152

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗn biến của chúng.

Phương án II-75. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng và ít nhất một trong số chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Phương án II-76. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian bao gồm việc áp dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án II-77. Phương pháp ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian bao gồm việc áp dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án II-78. Phương pháp làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian bao gồm việc áp dụng cho đối tượng bị hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án II-79. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-76 đến II-78, trong đó bệnh này là bệnh ung thư hoặc bệnh qua trung gian miễn dịch.

Phương án II-80. Phương pháp theo Phương án II-79, trong đó bệnh ung thư được chọn từ các khối u não và thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư trung biểu mô, ung thư bạch huyết, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư biểu mô thận, ung thư gan, ung thư buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư da, u ác tính, ung thư thần kinh, ung thư lá lách, ung thư tuyến tụy, rối loạn tăng sinh máu, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư âm hộ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dương vật, ung thư xương, ung thư cơ, ung thư mô mềm, ung thư ruột hoặc trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư bàng quang, ung thư ống mật, ung thư mắt, khối u mô đệm đường tiêu hóa và khối u nội tiết thần kinh.

Phương án II-81. Phương pháp theo Phương án II-79, trong đó bệnh qua trung gian miễn dịch được lựa chọn từ sự đề kháng bằng cách cấy ghép tim, thận, gan, tủy, da, giác mạc, phổi, tụy, ruột, chi, cơ, dây thần kinh, tá tràng, ruột non, hoặc tế bào

đảo tụy; các bệnh ghép đối với vật chủ do ghép tủy sống; viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường tuyp I, viêm màng bồ đào, viêm não tủy dị ứng và viêm cầu thận.

Phương án II-82. Phương pháp điều trị ung thư bao gồm việc áp dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án II-83. Phương pháp theo Phương án II-82, trong đó bệnh ung thư được chọn từ các khối u não và thần kinh, ung thư đầu và cổ, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư trung biểu mô, ung thư bạch huyết, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư biểu mô thận, ung thư gan, ung thư buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư da, u ác tính, ung thư thần kinh, ung thư lá lách, ung thư tuyến tụy, rối loạn tăng sinh máu, ung thư hạch, bệnh bạch cầu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư âm hộ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dương vật, ung thư xương, ung thư cơ, ung thư mô mềm, ung thư ruột hoặc trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư bàng quang, ung thư ống mật, ung thư mắt, khối u mô đệm đường tiêu hóa và khối u nội tiết thần kinh.

Phương án II-84. Phương pháp điều trị bệnh qua trung gian miễn dịch bao gồm việc áp dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án II-85. Phương pháp theo Phương án II-84, trong đó bệnh qua trung gian miễn dịch được lựa chọn từ sự đề kháng bằng cách cấy ghép tim, thận, gan, tủy, da, giác mạc, phổi, tụy, ruột, chi, cơ, dây thần kinh, tá tràng, ruột non, hoặc tế bào đảo tụy; các bệnh ghép đối với vật chủ do ghép tủy sống; viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường tuyp I, viêm màng bồ đào, viêm não tủy dị ứng và viêm cầu thận.

Phương án II-86. Phương pháp điều trị tình trạng liên quan đến tuổi tác bao gồm việc áp dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án II-87. Phương pháp theo Phương án II-86, trong đó tình trạng liên quan đến tuổi được lựa chọn từ chứng suy nhược cơ, teo da, suy mòn cơ, teo não, xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, khí thũng phổi, loãng xương, viêm xương khớp, huyết áp cao, rối loạn cương dương, sa sút trí tuệ, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, đục thủy tinh thể, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, ung thư tuyến tiền liệt, đột quỵ , giảm tuổi thọ, suy giảm chức năng thận và mất thính giác do tuổi tác, khuyết tật vận động liên quan đến lão hóa (ví dụ: ốm yếu), suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ do tuổi tác, suy giảm trí nhớ, cứng gân, rối loạn chức năng tim như phì đại tim và ngoại tâm thu và rối loạn chức năng tâm trương, tăng sinh miễn dịch, ung thư, béo phì và tiểu đường.

Phương án II-88. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị, phòng ngừa hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian.

Phương án II-89. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn do mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú làm trung gian.

Phương án II-90. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 74, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị ung thư.

Phương án II-91. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Phương án II-92. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh qua trung gian miễn dịch.

Phương án II-93. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc điều trị bệnh qua trung gian miễn dịch.

Phương án II-94. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị tình trạng liên quan đến tuổi tác.

Phương án II-95. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các Phương án từ II-1 đến II-74, hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc chữa bệnh liên quan đến tuổi tác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ sau đây và các ví dụ tổng hợp, không được hiểu là giới hạn sáng chế này trong phạm vi hoặc tinh thần đối với các thủ tục cụ thể được mô tả ở đây. Cần phải hiểu rằng các ví dụ được cung cấp để minh họa một số phương án nhất định và do đó không có giới hạn đối với phạm vi của sáng chế. Cần phải hiểu rõ hơn rằng có thể phải dùng đến nhiều phương án, sửa đổi và tương đương khác của chúng mà có thể tự đề xuất với các chuyên gia trong lĩnh vực này mà không rời khỏi tinh thần của sáng chế và/hoặc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các định nghĩa được sử dụng trong các ví dụ sau và ở những nơi khác ở trong tài liệu này là:

CH_2Cl_2, DCM	Metylen clorua, Diclorometan
CH_3CN, MeCN	Axetonitril
DIPEA	Diisopropyletyl amin hoặc bazo của Hunig

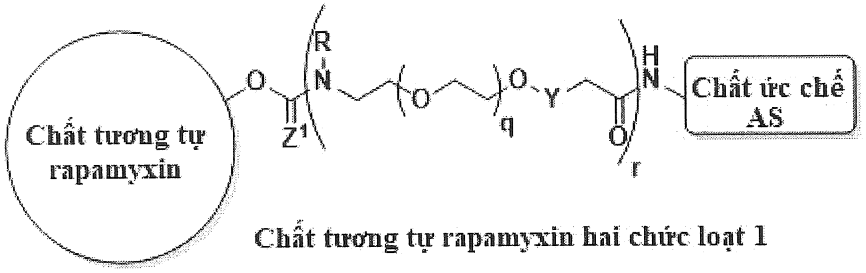
DMA	Dimetylaxetamit
DME	Dimetoxyetan
DMF	N,N-Dimetylfocmamit
EDCI	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit
EtOAc	Etyl axetat
h	Giờ
H_2O	Nước
HCl	Axit Hydrocloric
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cao
LCMS	Sắc ký lỏng - khối phổ
MeOH	Metanol
MTBE	Metyl *tert*-butyl ete
Na_2SO_4	Natri sulfat
PEG	Polyetylen glycol
TBDMS	*tert*-butyldimetylsilyl
TFA	Axit trifloroaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetrametylsilan

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 1

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 1 được trình bày trong Sơ đồ 1 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7 và r = từ 1 đến 6. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I và II), bao

gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai, và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 1. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 1.

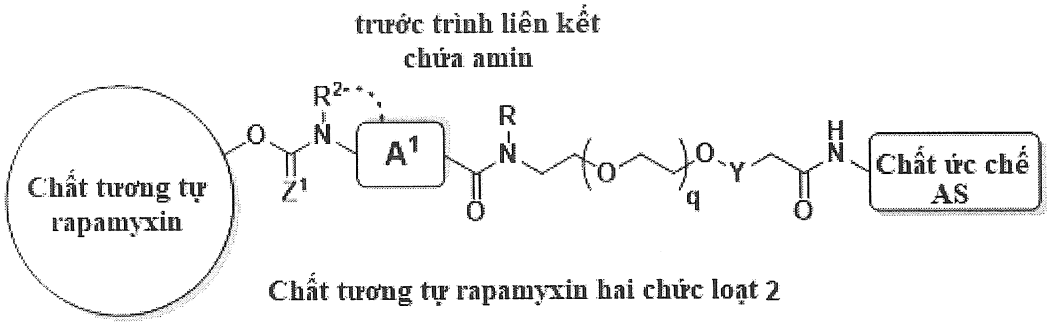


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 1

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 2

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 2 được trình bày trong Sơ đồ 2 bên dưới. Đối với những loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin trước trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C_1–C_6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I và II), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 2. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 2

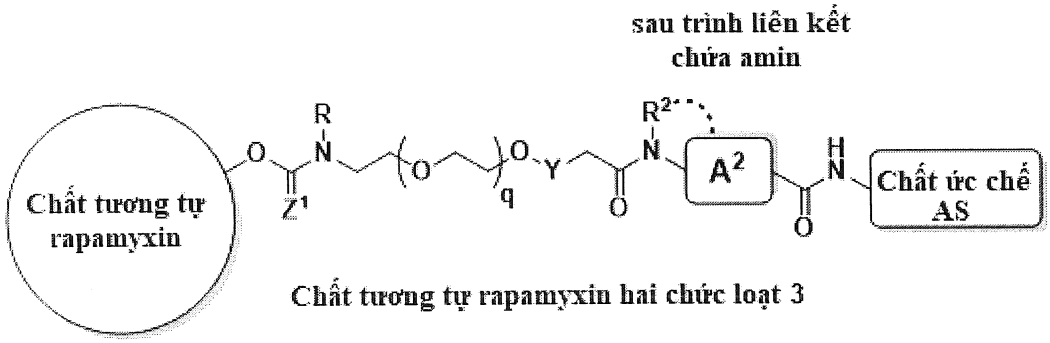


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 2

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 3

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 3 được trình bày trong Sơ đồ 3 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I và II), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc amin bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 3. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 3

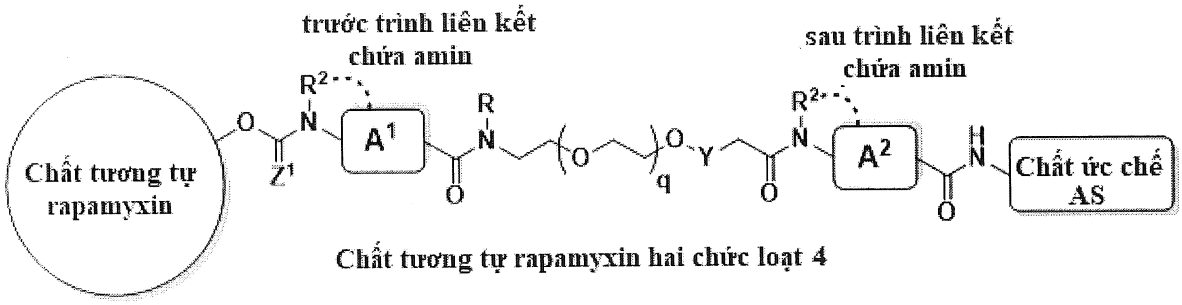


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 3

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 4

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 4 được trình bày trong Sơ đồ 4 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Các amin trước và sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I và II), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc amin bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 4. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 4



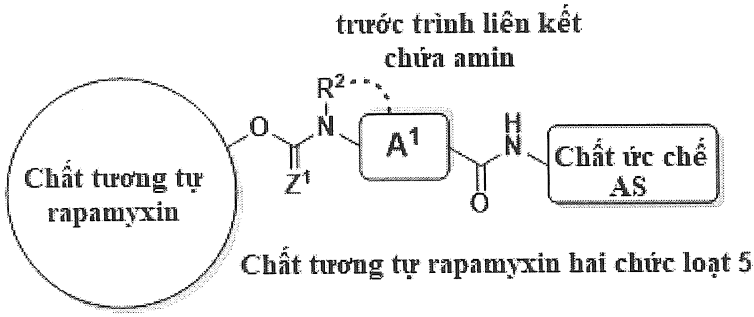
Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 4

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 5

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 5 được trình bày trong Sơ đồ 5 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, amin trước trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I và II), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể

gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 5. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 5

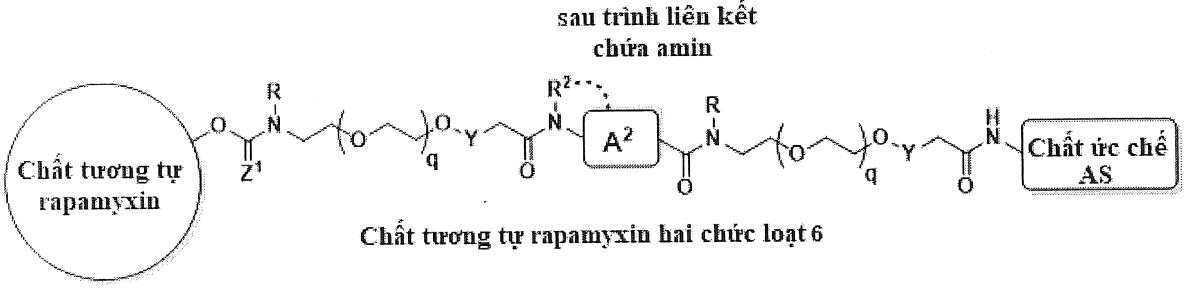


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 5

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 6

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 6 được trình bày trong Sơ đồ 6 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Các amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I và II), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc amin bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 6. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 6.

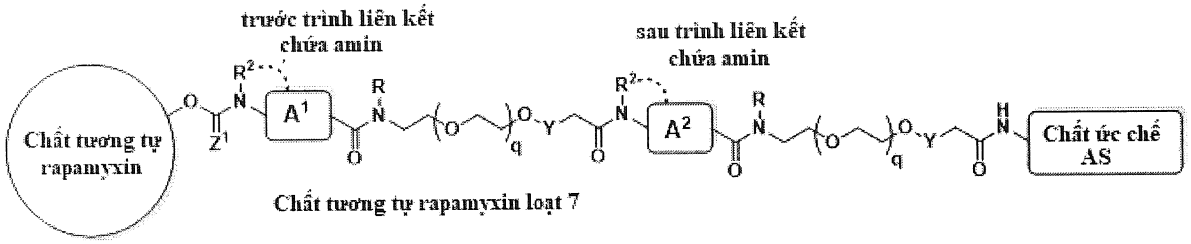


Chất tương tự rapamyxin hai chức loạt 6

Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 7

Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 7 được trình bày trong Sơ đồ 7 bên dưới. Đối với những loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Các amin trước và sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl, và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I hoặc II), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một hoặc bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

Sơ đồ 7. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 7

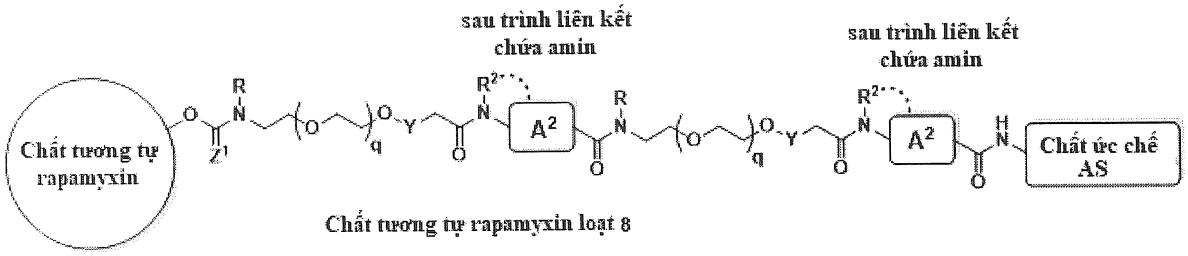


Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 8

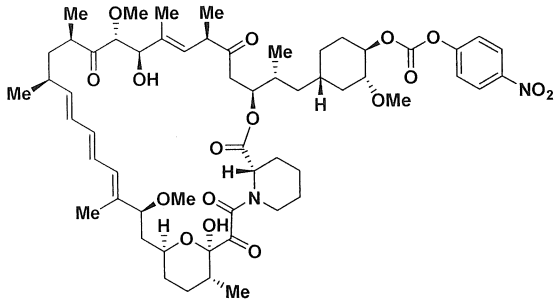
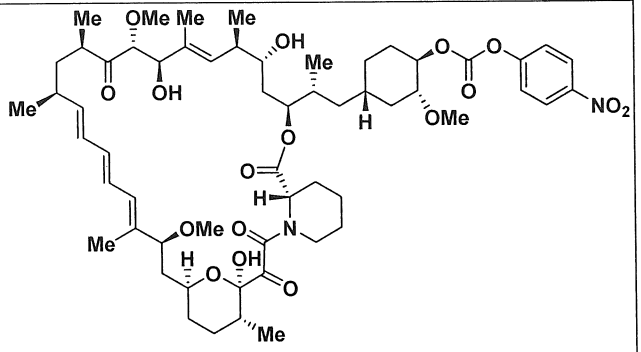
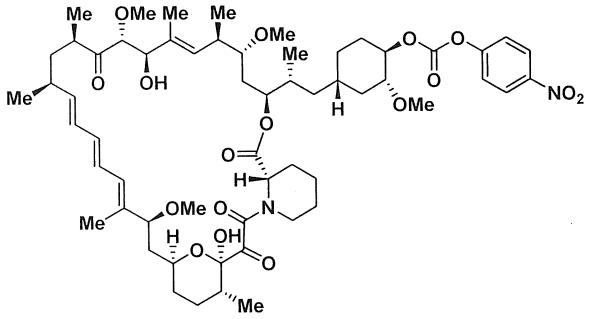
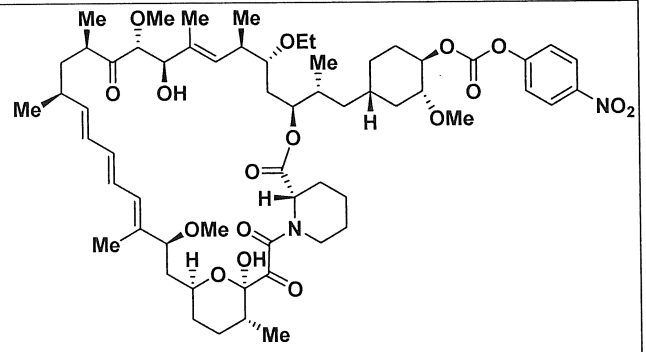
Cấu trúc chung của các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 8 được trình bày trong Sơ đồ 8 bên dưới. Đối với các loại chất tương tự rapamyxin hai chức này, trình liên kết có thể bao gồm các biến thể trong đó q = từ 0 đến 30, chẳng hạn như q = từ 1 đến 7. Amin của trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R = H và nhóm C1–C6 alkyl. Amin sau trình liên kết có thể bao gồm các nhóm thế, chẳng hạn như R^2 = H, nhóm C1–C6 alkyl và xycloalkyl bao gồm các vòng có từ 4 đến 8 cạnh. Gốc cacbamat, trong đó Z^1 = O hoặc S, có thể được gắn vào vào chất tương tự rapamyxin ở R^{40} hoặc R^{28} (Công thức I hoặc II), bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 1 trong Phần Ví dụ. Chất ức chế vị trí hoạt động của mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú có thể gắn vào trình liên kết thông qua amin bậc một

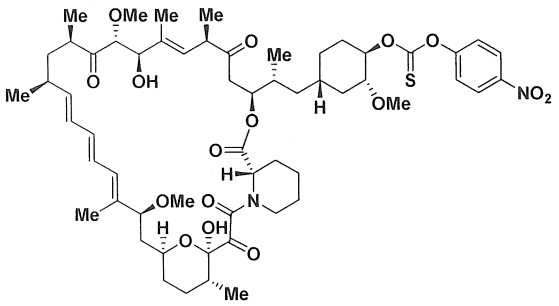
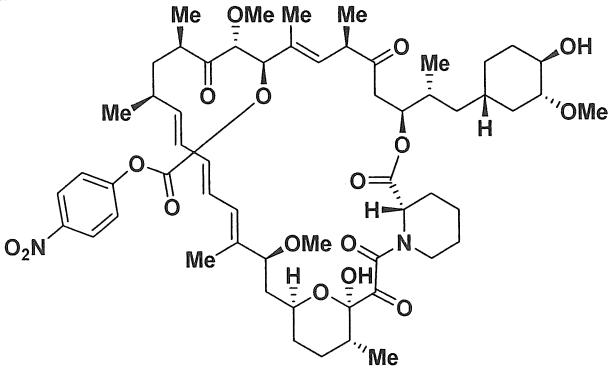
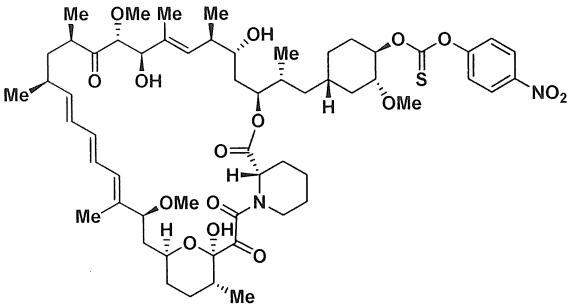
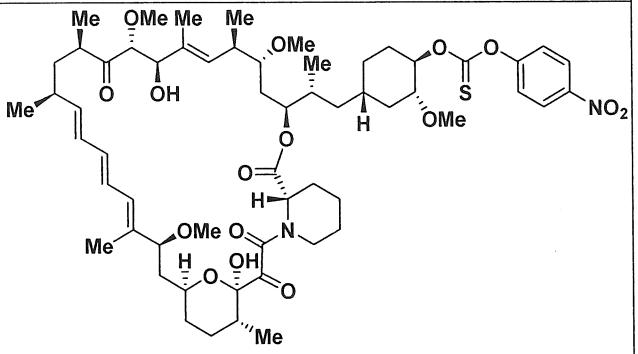
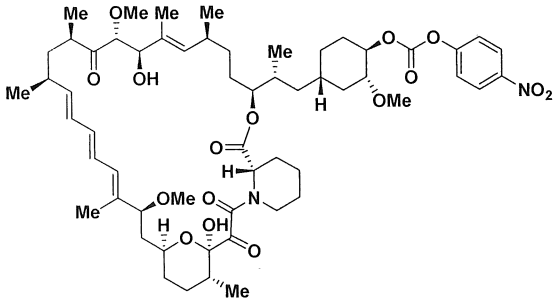
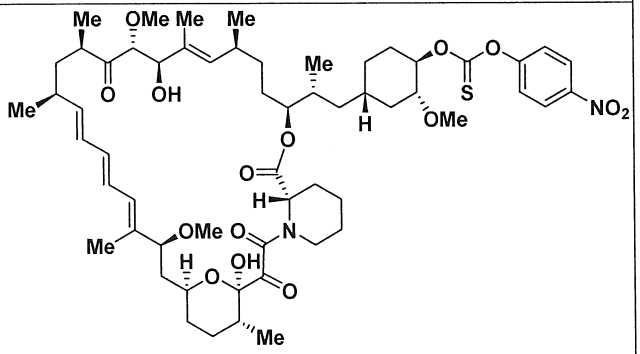
hoặc amin bậc hai và có thể bao gồm các biến thể được tìm thấy trong Bảng 2 trong Phần Ví dụ.

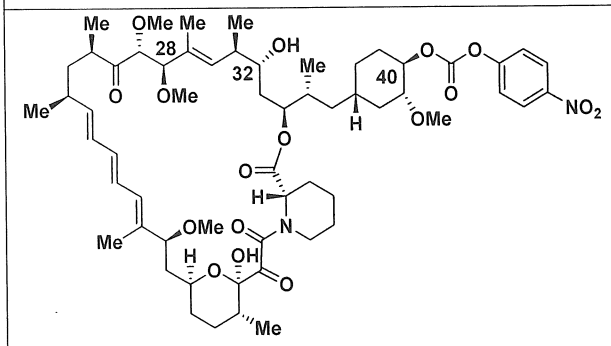
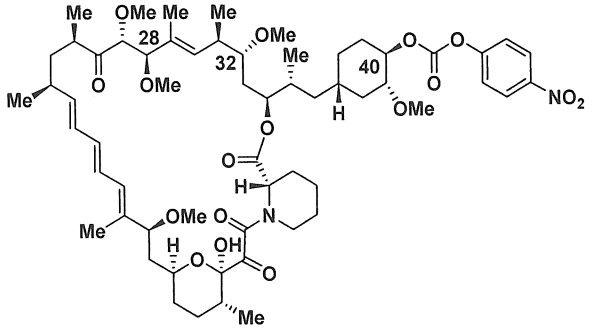
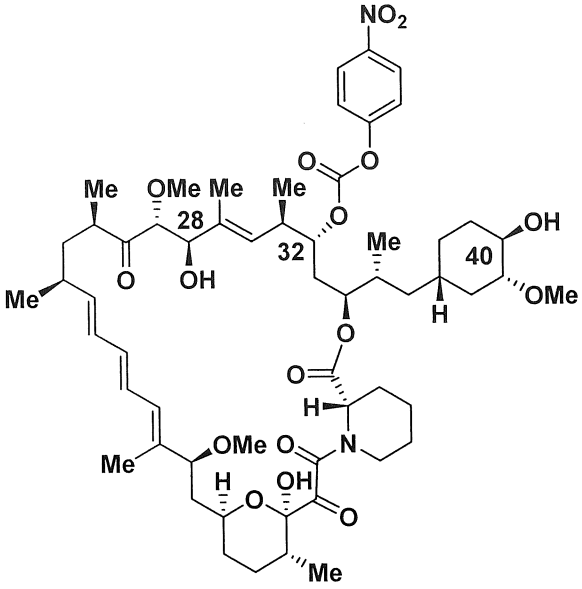
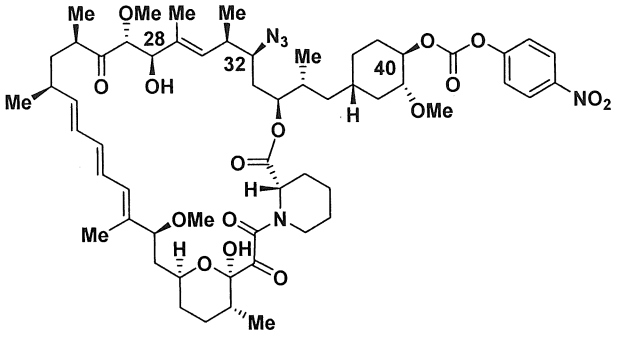
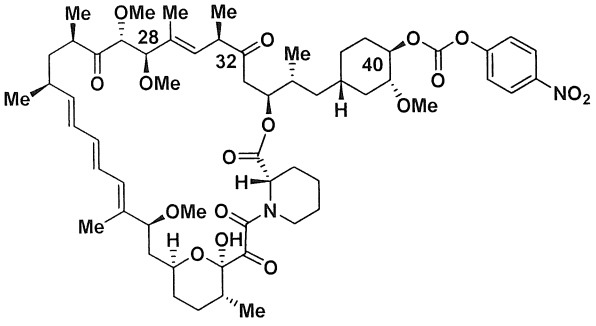
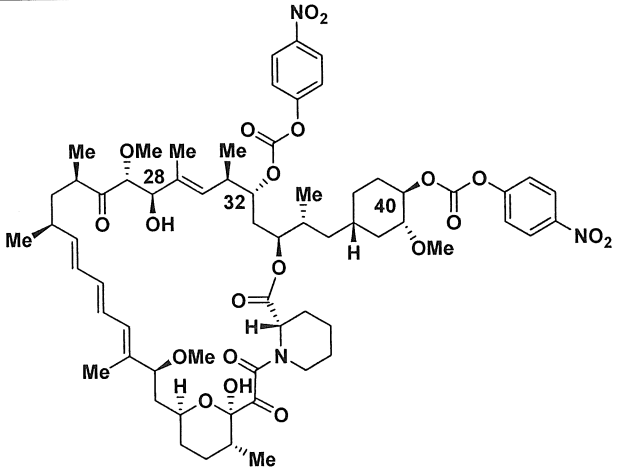
Sơ đồ 8. Các chất tương tự rapamyxin hai chức của loạt 8

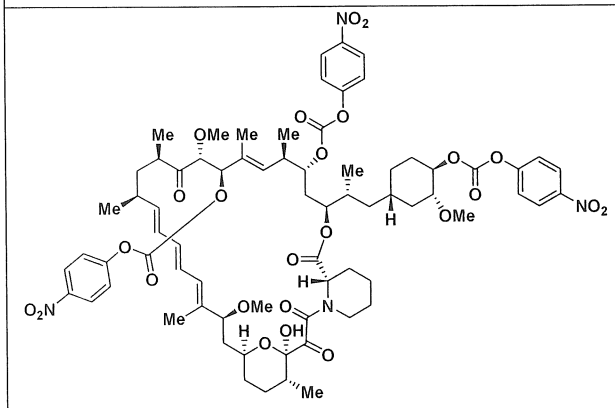


Bảng 1. Các monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat và thiocacbonat.

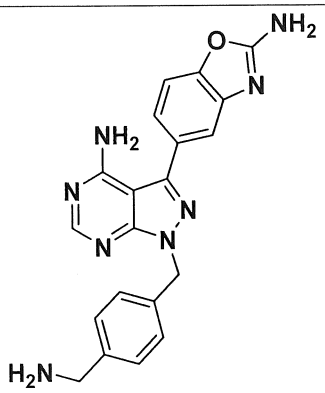
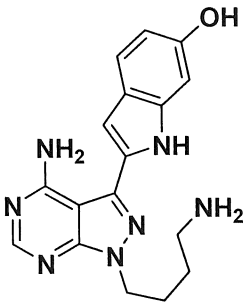
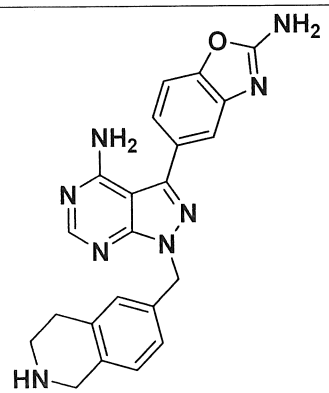
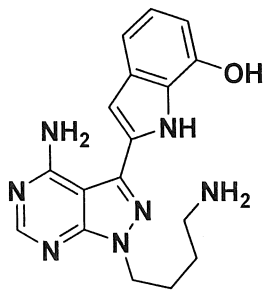
Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat	Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat
 Monome 1	 Monome 2
 Monome 3	 Monome 4

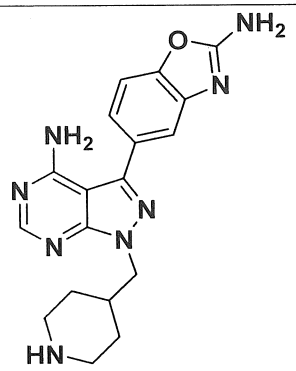
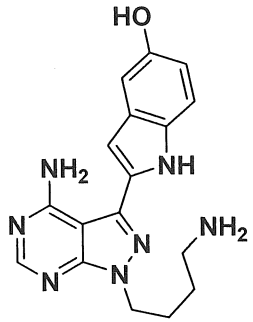
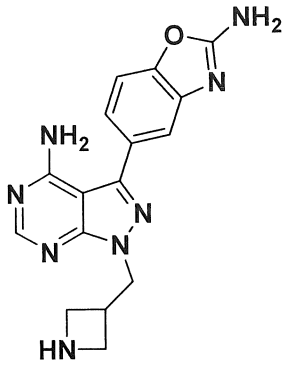
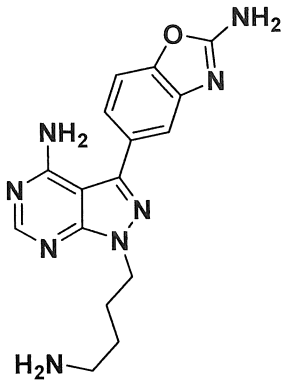
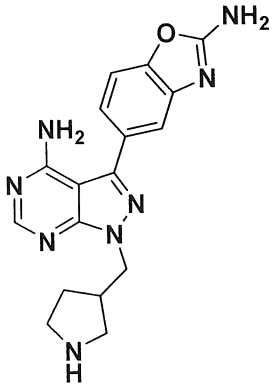
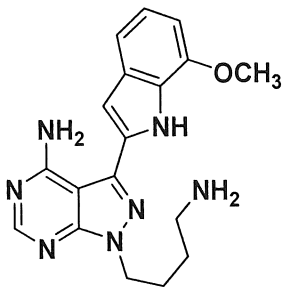
Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat	Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat
 Monome 5	 Monome 6
 Monome 7	 Monome 8
 Monome 9	 Monome 10

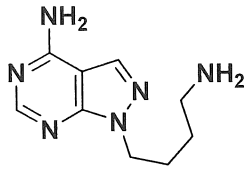
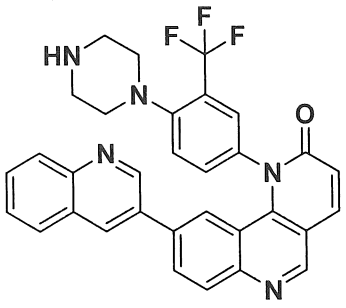
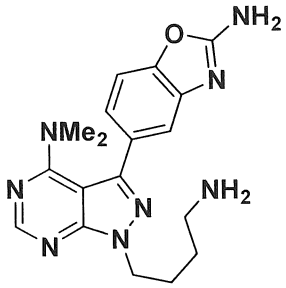
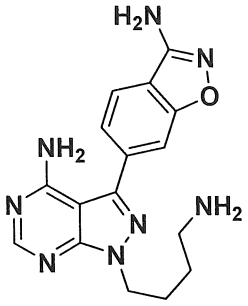
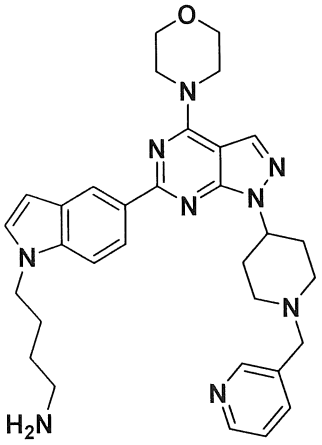
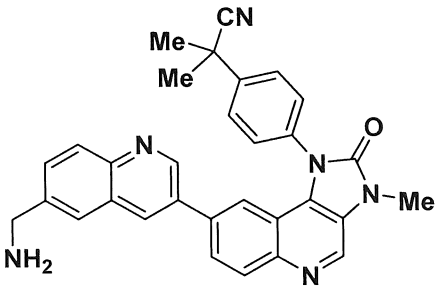
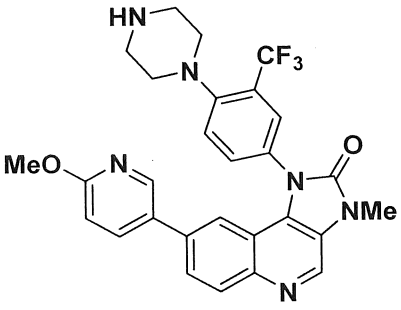
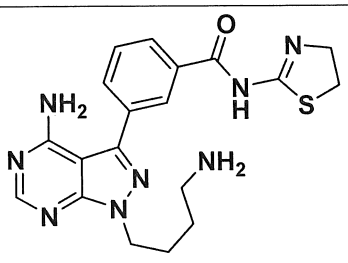
Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat	Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat
 Monome 11	 Monome 12
 Monome 13	 Monome 14
 Monome 15	 Monome 16

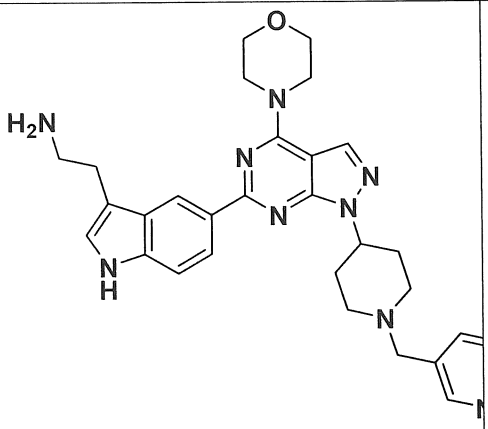
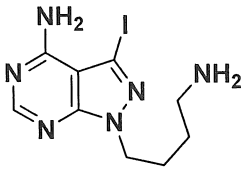
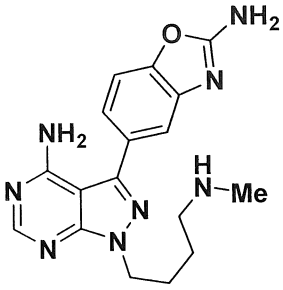
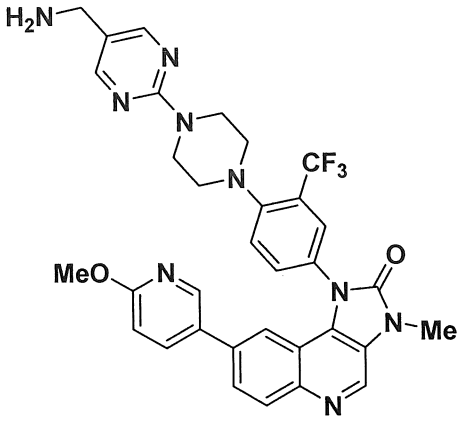
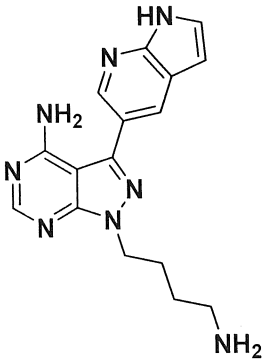
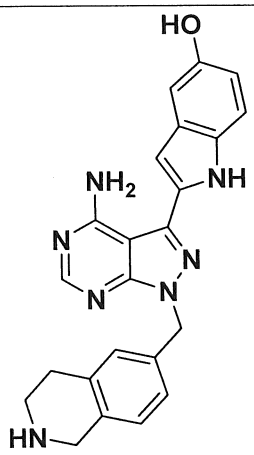
Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat	Monome của chất tương tự rapamyxin chứa cacbonat
 Monome 17	

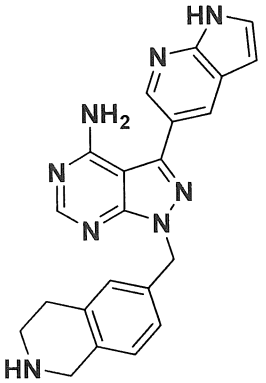
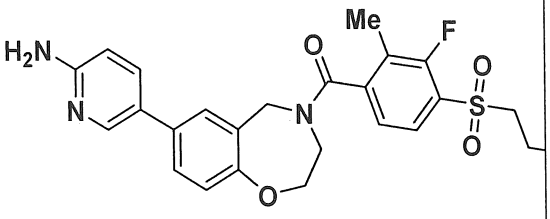
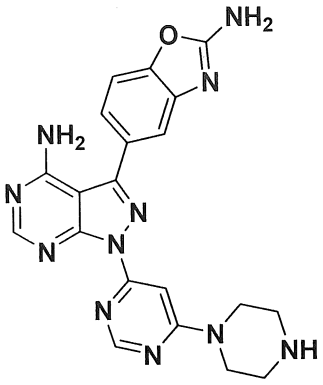
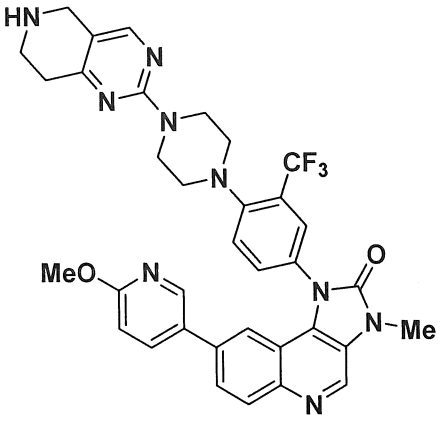
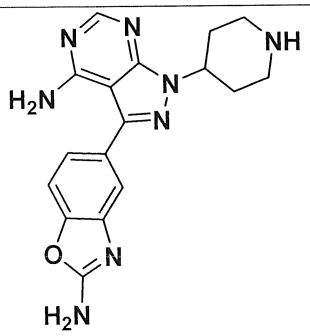
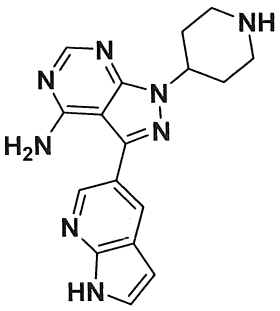
Bảng 2. Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động.

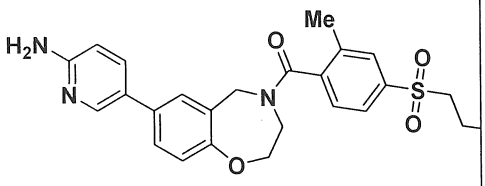
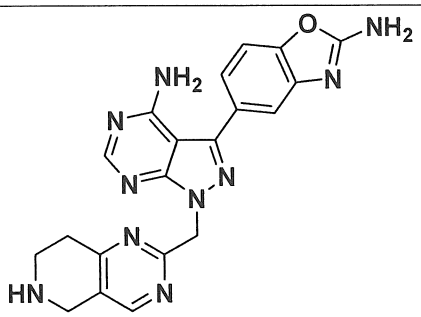
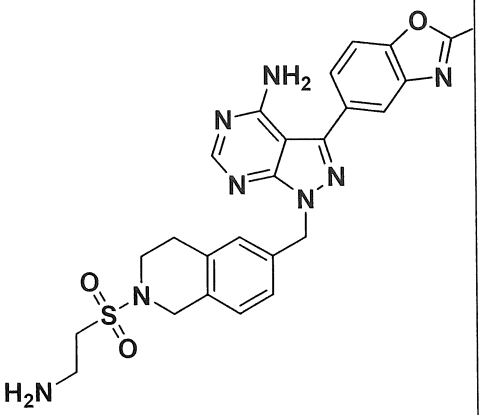
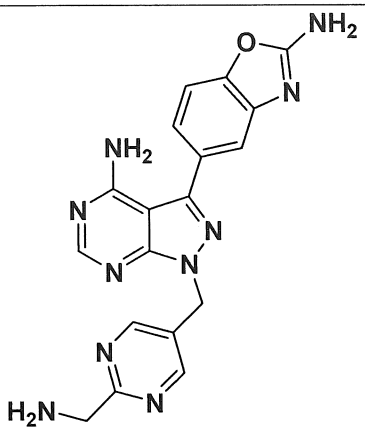
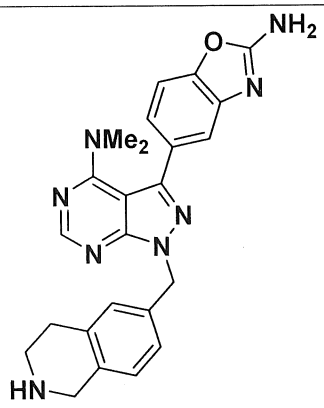
Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động	Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động
 Monome A	 Monome B
	 Monome D

Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động	Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động
Monome C	
 Monome E	 Monome F
 Monome G	 Monome H
 Monome I	 Monome J

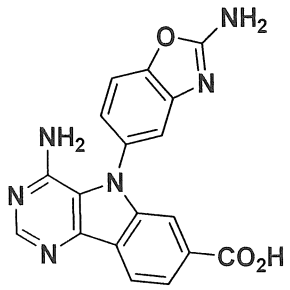
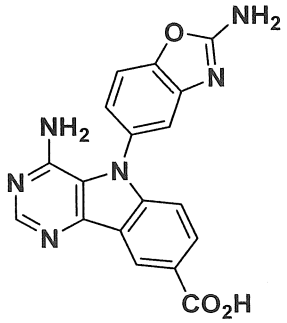
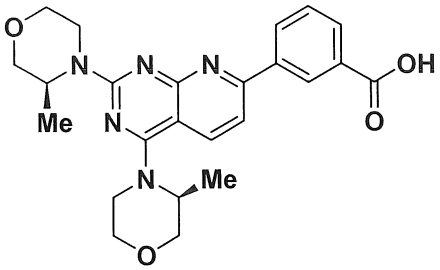
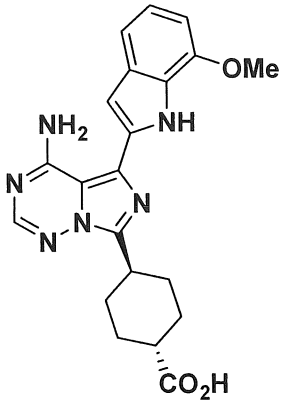
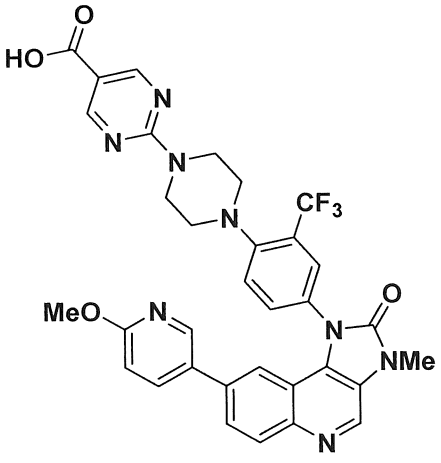
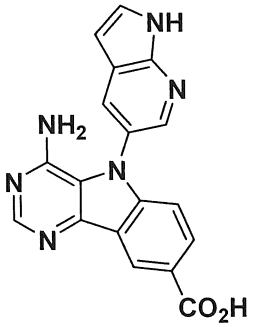
Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động	Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động
 Monome K	 Monome L
 Monome M	 Monome N
 Monome O	 Monome P
	 Monome R

Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động	Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động
Monome Q	
 Monome S	 Monome T
 Monome U	 Monome V
 Monome W	 Monome X

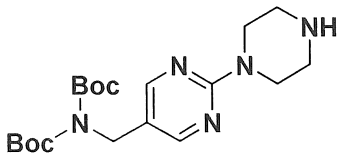
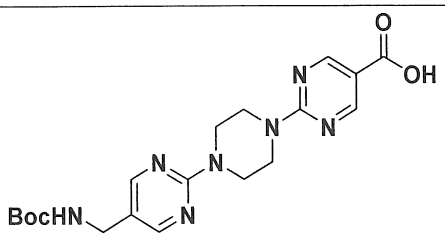
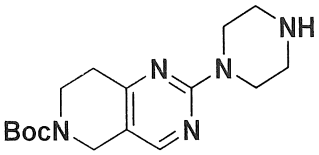
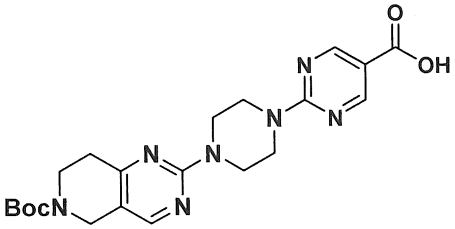
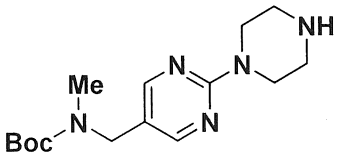
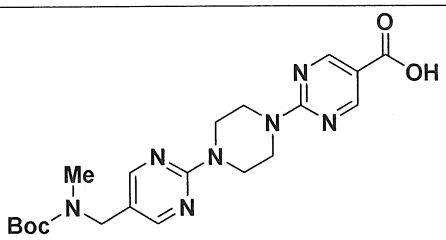
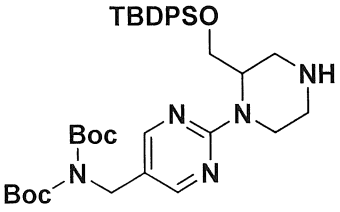
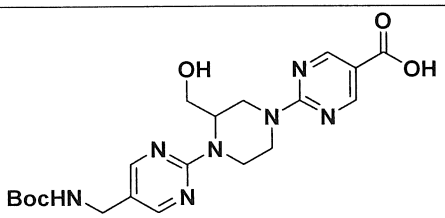
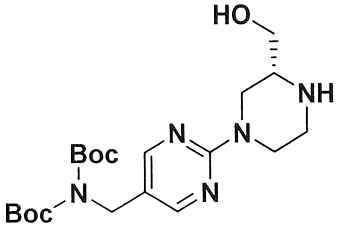
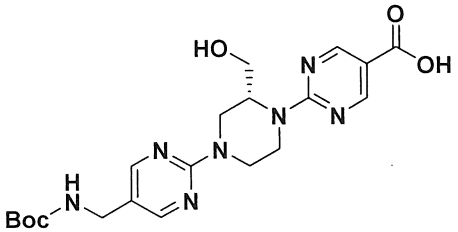
Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động	Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động
 Monome Y	 Monome Z
 Monome AA	 Monome AB
 Monome AC	 Monome AD

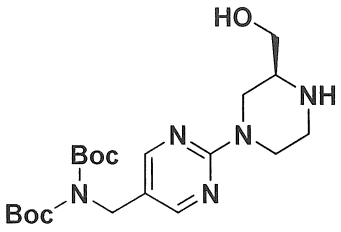
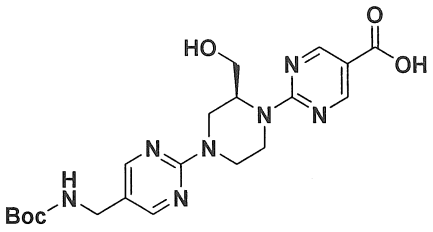
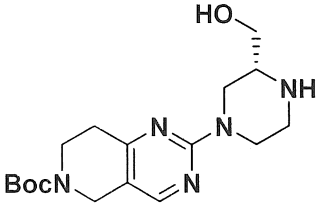
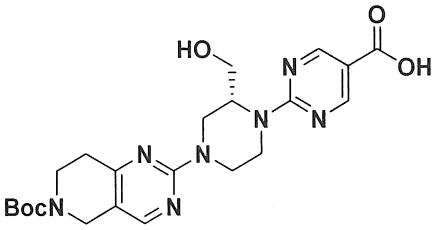
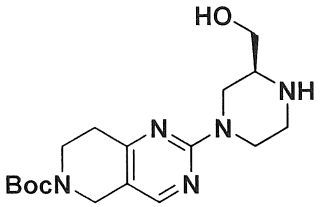
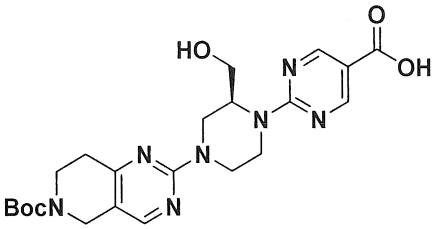
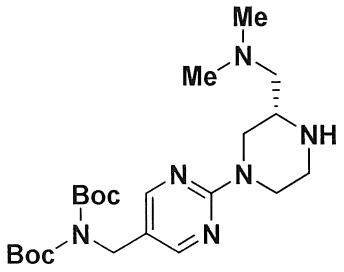
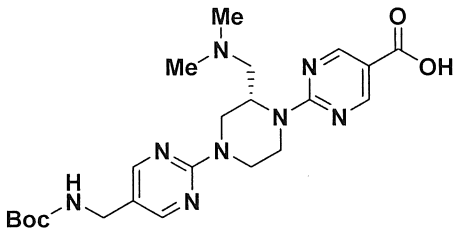
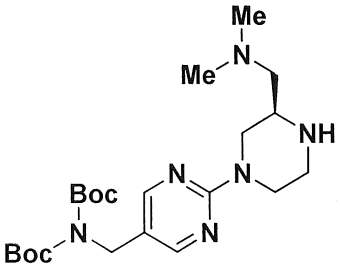
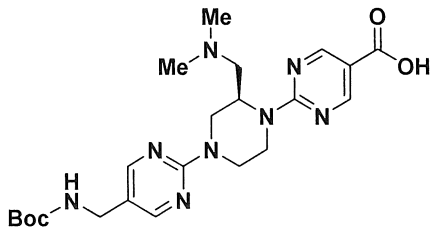
Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động	Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động
 Monome AE	 Monome AF
 Monome AG	 Monome AH
 Monome AI	

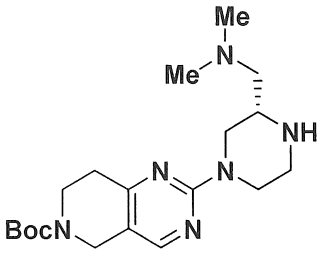
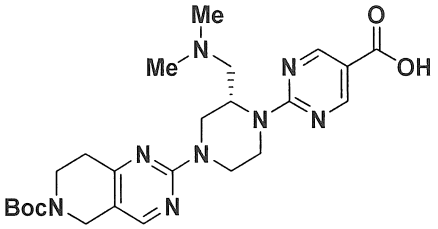
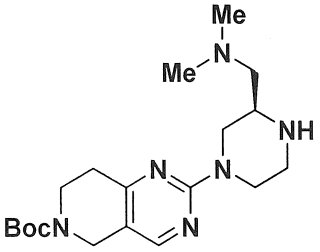
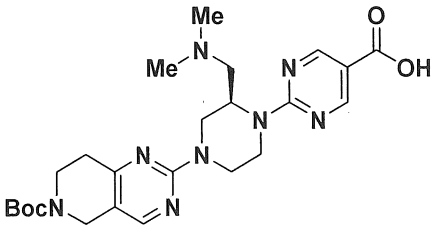
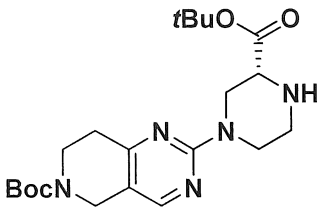
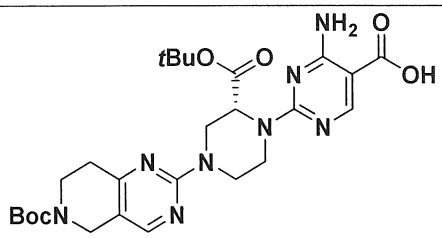
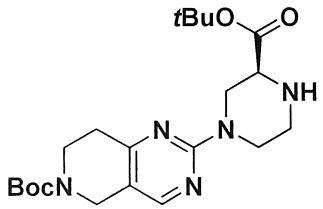
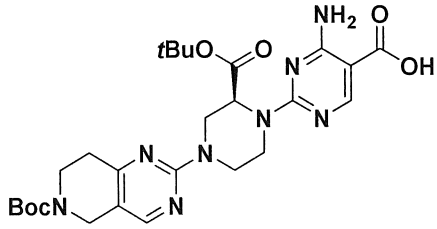
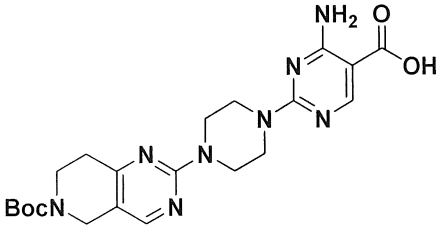
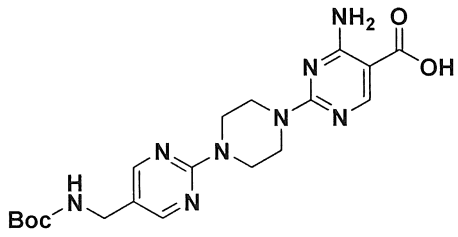
Bảng 3. Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động

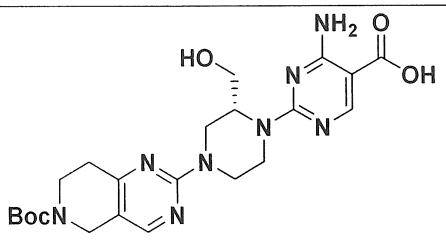
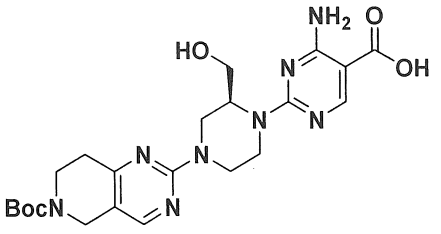
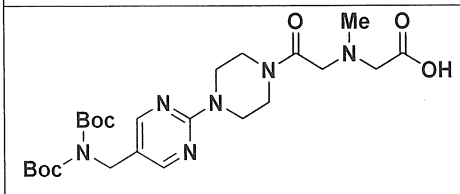
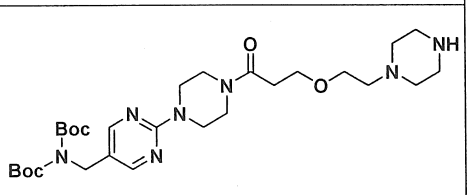
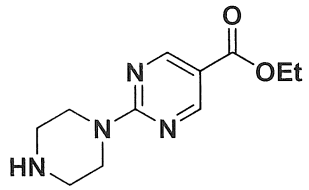
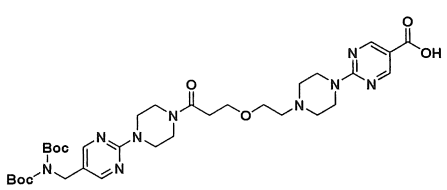
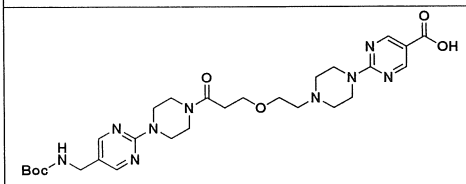
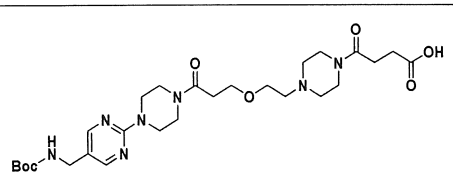
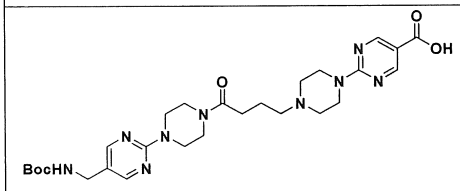
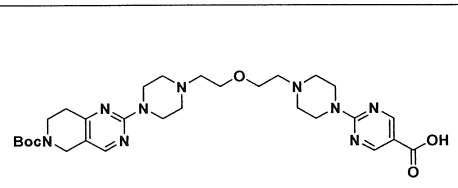
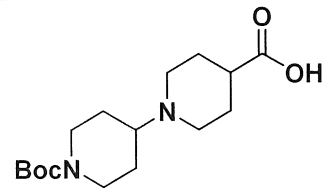
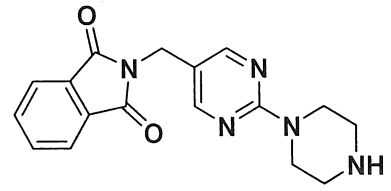
Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động	Các monome của chất ức chế vị trí hoạt động
 Monome AJ	 Monome AK
 Monome AL	 Monome AM
 Monome AN	 Monome AO

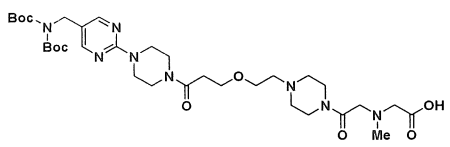
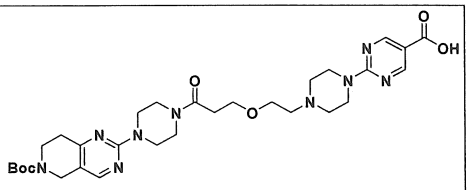
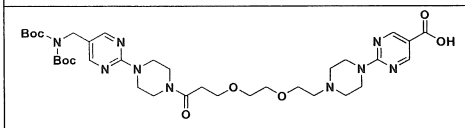
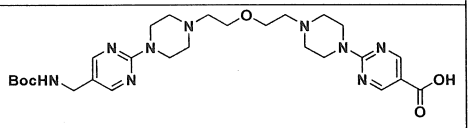
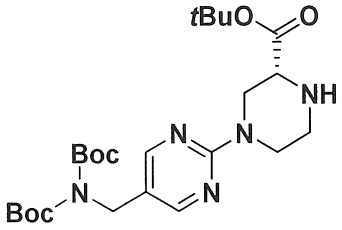
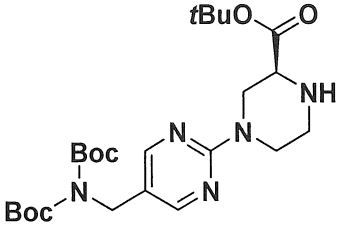
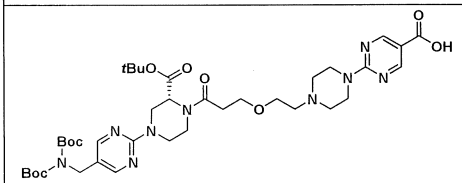
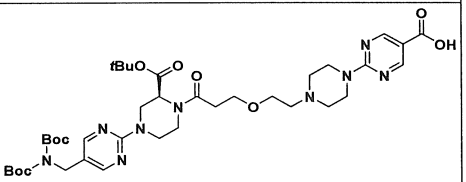
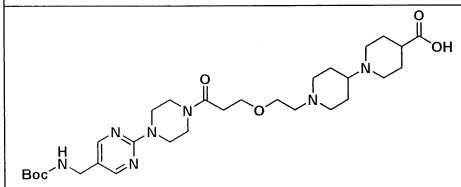
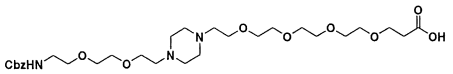
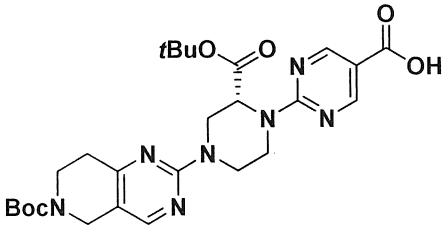
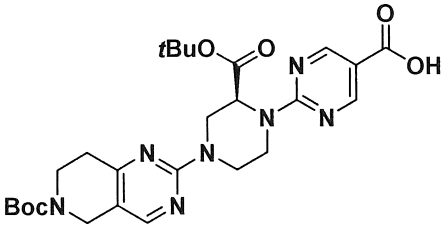
Bảng 4. Trước và sau trình liên kết chứa amin.

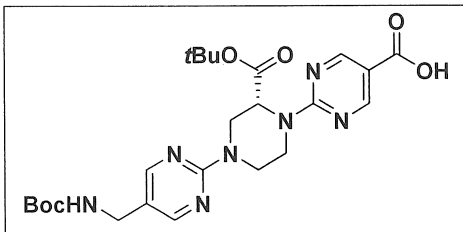
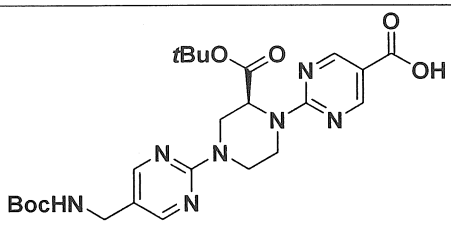
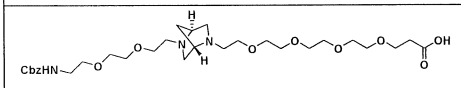
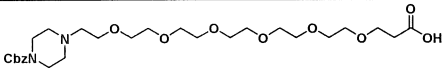
Khối chứa amit	Khối chứa amit
 Chất tạo khối A	 Chất tạo khối B
 Chất tạo khối C	 Chất tạo khối D
 Chất tạo khối E	 Chất tạo khối F
 Chất tạo khối G	 Chất tạo khối H
 Chất tạo khối I	 Chất tạo khối J

 Chất tạo khối K	 Chất tạo khối L
 Chất tạo khối M	 Chất tạo khối N
 Chất tạo khối O	 Chất tạo khối P
 Chất tạo khối Q	 Chất tạo khối R
 Chất tạo khối S	 Chất tạo khối T

 Chất tạo khối U	 Chất tạo khối V
 Chất tạo khối W	 Chất tạo khối X
 Chất tạo khối Y	 Chất tạo khối Z
 Chất tạo khối AA	 Chất tạo khối AB
 Chất tạo khối AC	 Chất tạo khối AD

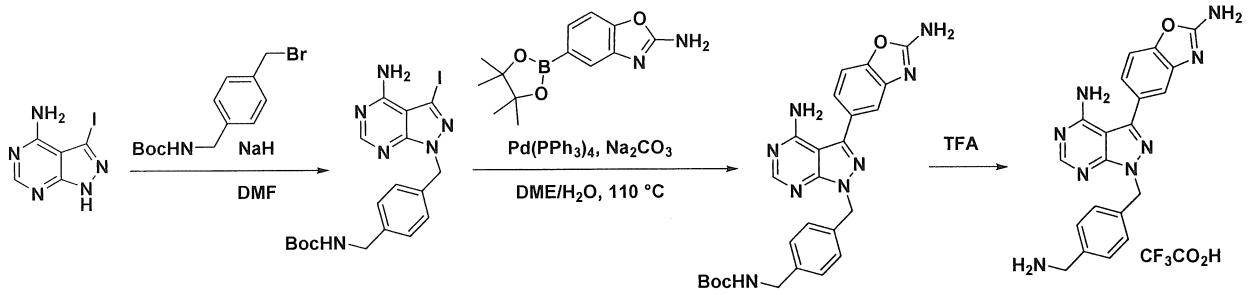
 Chất tạo khối AE	 Chất tạo khối AF
 Chất tạo khối AG	 Chất tạo khối AH
 Chất tạo khối AI	 Chất tạo khối AJ
 Chất tạo khối AK	 Chất tạo khối AL
 Chất tạo khối AM	 Chất tạo khối AN
 Chất tạo khối AO	 Chất tạo khối AP

 Chất tạo khối AQ	 Chất tạo khối AR
 Chất tạo khối AS	 Chất tạo khối AT
 Chất tạo khối AU	 Chất tạo khối AV
 Chất tạo khối AW	 Chất tạo khối AX
 Chất tạo khối AY	 Chất tạo khối AZ
 Chất tạo khối BA	 Chất tạo khối BB

	
Chất tạo khối BC	Chất tạo khối BD
	
Chất tạo khối BE	Chất tạo khối BF

Điều chế các monome của chất ức chế vị trí hoạt động

Monome A. Muối của axit 5-(4-amino-1-(4- (aminometyl)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amintrifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)benzylcacbamat

Dung dịch 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (3,8 g, 14,56 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (20 mL) đã được thêm NaH (582,27 mg, 14,56 mmol, 60% trọng lượng, 1,0 đương lượng) ở 0°C và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, sau đó *tert*-butyl 4-(bromometyl)benzylcacbamat (4,59 g, 15,29 mmol, 1,05 đương lượng) được thêm vào phản ứng ở 0°C và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch được đổ vào H_2O (80 mL) và chất rắn kết tủa được lọc. Bánh rắn được rửa bằng H_2O (2 x 10 mL) và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl 4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-1-yl)metyl)benzylcacbamat (5 g, hiệu suất 53%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{18}H_{21}IN_6O_2$: 503,07; tìm thấy 503,2.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)benzylcacbamat

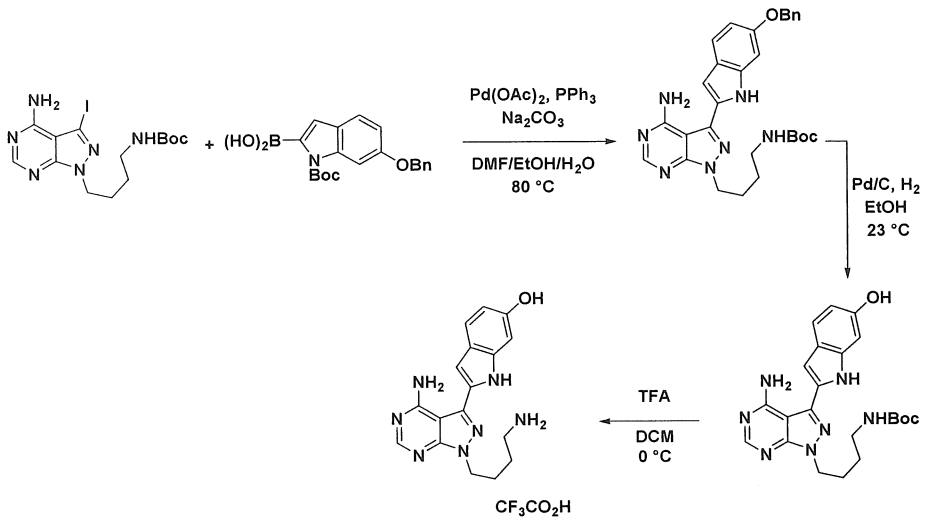
Huyền phù hai pha của *tert*-butyl 4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)benzylcacbamat (5g, 7,68 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (2,40 g, 9,22 mmol, 1,2 đương lượng) và $Pd(PPh_3)_4$ (887,66 mg, 768,16 µmol, 0,1 đương lượng) trong DME (100 mL) và H_2O (50 mL) được thêm vào Na_2CO_3 (1,91 g, 23,04 mmol, 3,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc, dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% MeOH/EtOAc) để tạo ra *tert*-butyl 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)benzylcacbamat (4,5g, hiệu suất 82%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{25}H_{26}N_8O_3$: 487,22; tìm thấy 487,2.

Bước 3: Tổng hợp 5-(4-amino-1-(4-(aminometyl)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

Dung dịch *tert*-butyl 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)benzylcacbamat (4,5g, 6,29 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL) đã được thêm TFA (30,80 g, 270,12 mmol, 20 mL, 42,95 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch sau phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo cặn, cặn này được hòa tan trong 10 mL MeCN, sau đó được đổ vào MTBE (100 mL). Chất rắn kết tủa

sau đó được lọc và làm khô bánh rắn dưới áp suất giảm để tạo ra 5-[4-amino-1-[[4-(aminometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-1,3-benzoxazol-2-amin (2,22 g, hiệu suất 71%, TFA) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{18}N_8O$: 387,16; tìm thấy 387,1.

Monome B. Muối của axit 2-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-6-ol trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl N-(4-{4-amino-3-[6-(benzyloxy)-1H-indol-2-yl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl}butyl)cacbamat

Hỗn hợp của *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (300 mg, 694 µmol, 1,0 tương đương) và axit (6-(benzyloxy)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl)boronic (763 mg, 2,08 mmol, 3,0 đương lượng) trong DMF (2,6 mL), EtOH (525 µL), và H_2O (350 µL) đã được thêm $Pd(OAc)_2$ (15,5 mg, 69 µmol, 0,1 đương lượng), triphenylphosphin (36,1 mg, 138 µmol, 0,2 đương lượng) và natri cacbonat (440 mg, 4,16 mmol, 6,0 đương lượng). Phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 20 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, và được dập tắt bằng H_2O (10 mL) và EtOAc (10 mL). Hỗn hợp được chuyển vào phễu chiết và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung

dịch NaCl bão hòa (1 x 20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20 → 85% EtOAc/heptan) để tạo ra sản phẩm (201 mg, hiệu suất 46%) là chất rắn màu da cam. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{29}H_{33}N_7O_3$: 528,27; tìm thấy 528,2.

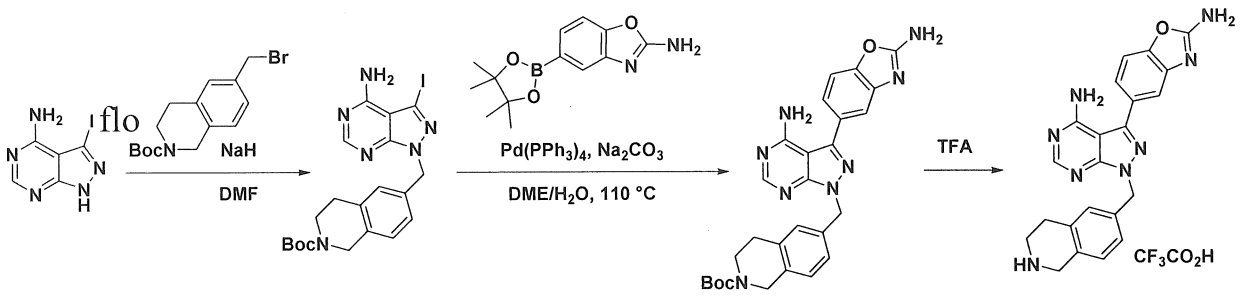
Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl N-(4-{4-amino-3-[6-(benzyloxy)-1H-indol-2-yl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-yl}butyl)cacbamat (1,0 đương lượng) trong EtOH được thêm Pd/C (10% mol). Phản ứng được lọc bằng H_2 và phản ứng được phép khuấy trong khí H_2 cho đến khi tiêu thụ nguyên liệu ban đầu, được xác định bởi LCMS. Sau đó, phản ứng được pha loãng với EtOAc, lọc qua Celite, và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước 3: Tổng hợp 2-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-6-ol

Dung dịch *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(6-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (1,0 đương lượng) trong DCM khan được thêm từng giọt TFA (50 đương lượng) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở 0°C và làm ấm đến nhiệt độ phòng. Khi phản ứng hoàn tất, theo xác định của LCMS, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng MeCN, sau đó nhỏ vào MTBE trong 10 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 2-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-6-ol.

Monome C. Muối của axit 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Hỗn dịch của 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (5g, 19,16 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (50,0 mL) đã được thêm NaH (766,22 mg, 19,16 mmol, 60% trọng lượng, 1,0 đương lượng) ở 4°C. Hỗn hợp được khuấy ở 4°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được thêm *tert*-butyl 6-(bromometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (6,87 g, 21,07 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (30 mL) ở 4°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến 4°C và thêm H_2O (400 mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để tạo ra *tert*-butyl 6-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat thô (9,7 g, hiệu suất 76%) là chất rắn màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

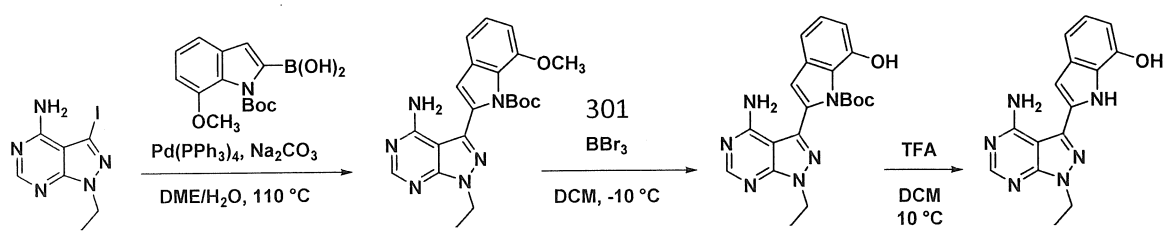
Huyền phù hai pha của *tert*-butyl 6-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (9,7 g, 14,63 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (4,57g, 17,55 mmol, 1,2 đương lượng) và Na_2CO_3 (7,75

g, 73,14 mmol, 5,0 đương lượng) trong DME (120,0 mL) và H_2O (60 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,69g, 1,46 mmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được phân vùng giữa EtOAc (100 mL) và H_2O (100 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (80 mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1→100% EtOAc/ete dầu hỏa, sau đó 20→50% MeOH/EtOAc) để thu được *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (4,5g, hiệu suất 58%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyramidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

TFA nguyên chất (32,5 mL, 438,97 mmol, 50,0 đương lượng) đã được thêm *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (4,5 g, 8,78 mmol, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn dầu được nghiền nhỏ bằng MeCN (8 mL), sau đó nhỏ vào MTBE (350 mL) trong 10 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và sau đó kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (5,72 g, hiệu suất trên 100%, TFA) là chất rắn màu hồng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{20}N_8O$: 413,18; tìm thấy 413,2.

Monome D. muối của axit 2-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-7-ol trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 2-(4-amino-1-(4-((tert-butoxycacbonyl)amino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-7-metoxy-1H-indole-1-cacboxylat

Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (1,0 đương lượng) và axit (1-(*tert*-butoxycacbonyl)-7-metoxy-1H-indol-2-yl)boronic (3,0 đương lượng) trong DME và H_2O được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) và natri cacbonat (6,0 đương lượng). Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C cho đến khi hoàn thành, được xác định bằng phân tích LCMS và TLC. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng H_2O và EtOAc. Hỗn hợp được chuyển sang phễu chiết và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn được phân lập sau khi sắc ký trên silic dioxit dạng gel.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-7-hydroxy-1H-indol-1-cacboxylat

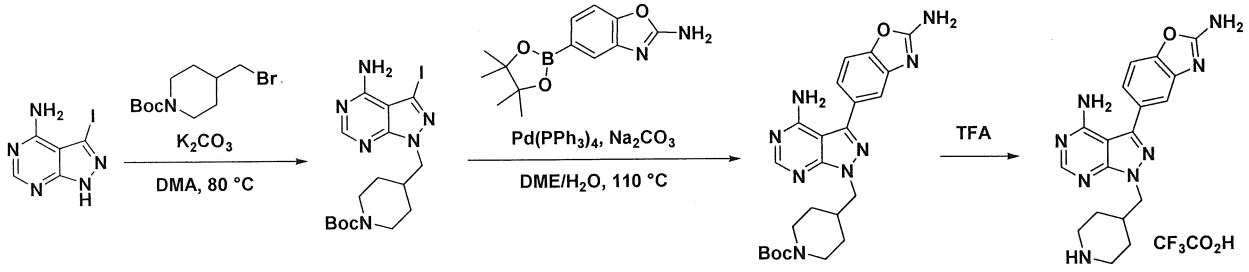
Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-7-metoxy-1H-indol-1-cacboxylat (1,0 đương lượng) trong DCM ở -10°C được thêm BBr_3 (2,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy cho đến khi tiêu thụ nguyên liệu ban đầu, được xác định bởi LCMS. Phản ứng được dập tắt bằng cách thêm vào chậm $NaHCO_3$ bão hoà trong nước, được chuyển sang phễu chiết và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng NaCl

bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn được phân lập sau khi sắc ký trên silic dioxit dạng gel.

Bước 3: Tổng hợp 2-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-7-ol

Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-7-hydroxy-1H-indol-1-cacboxylat (1,0 đương lượng) trong DCM ở 0°C được thêm từng giọt TFA. Phản ứng được khuấy ở 0°C và làm ấm đến nhiệt độ phòng. Khi phản ứng hoàn tất, theo xác định của LCMS, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng MeCN, sau đó nhỏ giọt vào MTBE trong 10 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 2-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-7-ol.

Monome E. Muối của axit 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-cacboxylat

Dung dịch 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (3g, 11,49 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMA (30 mL) được thêm *tert*-butyl 4-(bromometyl)piperidin-1-cacboxylat (3,36 g, 12,07 mmol, 1,05 đương lượng) và K_2CO_3 (4,77 g, 34,48

mmol, 3,0 đương lượng), sau đó khuấy phản ứng ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ K_2CO_3 và dịch lọc được đổ vào H_2O (200 mL). Một chất rắn kết tủa sau đó được lọc để tạo ra *tert*-butyl 4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-cacboxylat (3 g, Hiệu suất 57%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{16}H_{23}IN_6O_2$: 459,10; tìm thấy 459,1.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-cacboxylat

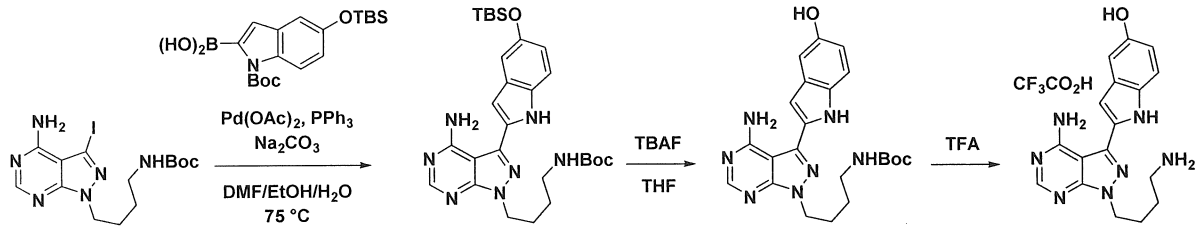
Huyền phù hai pha của *tert*-butyl 4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-cacboxylat (3g, 6,55 mmol, 1,0 đương lượng) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (2,04 g, 7,86 mmol, 1,2 đương lượng) và Na_2CO_3 (3,47 g, 32,73 mmol, 5,0 đương lượng) trong DME (60 mL) và H_2O (30 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (756,43 mg, 654,60 µmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ và hai mẻ được kết hợp với nhau. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được phân chia giữa EtOAc (500 mL) và H_2O (500 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Tất cả các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-cacboxylat (4,5 g, hiệu suất 74%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{23}H_{28}N_8O_3$: 465,24; tìm thấy 465,2.

Bước 3: Tổng hợp 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

Dung dịch *tert*-butyl 4-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-cacboxylat (2,5 g, 5,38 mmol, 1,0

đương lượng) trong TFA (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch sau phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ TFA. Phần cặn được thêm vào MTBE (400 mL) và kết tủa rắn, sau đó được lọc để tạo ra 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (2,7 g, hiệu suất trên 100%, TFA) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{18}H_{20}N_8O$: 365,18; tìm thấy 365,1.

Monome F. Muối của axit 2-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-5-ol trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (1,0 g, 2,31 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (10,5 mL) và H_2O (3,5 mL) được thêm vào axit (1-(*tert*-butoxycacbonyl)-5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-2-yl)boronic (1,54 g, 2,78 mmol, 1,2 đương lượng), K_3PO_4 (1,47 g, 6,94 mmol, 3,0 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (211,84 mg, 231,34 µmol, 0,1 đương lượng) và SPhos (189,95 mg, 462,69 µmol, 0,2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Ống kín được làm nóng ở 150°C trong 20 phút trong lò vi sóng. Điều này được lặp lại cho 9 lô bổ sung. 10 mẻ được kết hợp và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được phân chia giữa EtOAc (60 mL) và H_2O (80 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (60 mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel

(1 → 75% EtOAc/ete dầu hỏa). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (10g, hiệu suất 60%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

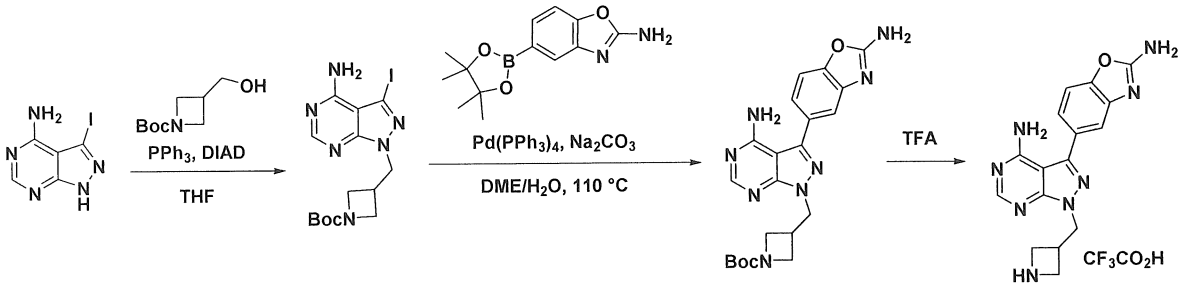
Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (10 g, 18,12 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (100 mL) được thêm vào TBAF•3H_2O (1 M, 54,37 mL, 3,0 đương lượng) trong một phần ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó H_2O (100 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Các lớp được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 80 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1 → 67% EtOAc/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (7 g, hiệu suất 87%) ở dạng chất rắn màu hồng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp 2-[4-amino-1-(4-aminobutyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-1H-indol-5-ol

TFA (50,0 mL, 675,26 mmol, 38,9 đương lượng) đã được thêm vào *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (7,6 g, 17,37 mmol, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 40 phút và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn dầu được nghiền nhỏ bằng MeCN (20 mL), sau đó thêm từng giọt vào MTBE (300 mL) trong 10 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và sau đó kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 2-[4-amino-1-(4-aminobutyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-

1H-indol-5-ol (7,79 g, hiệu suất 91%, TFA) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{19}N_7O$: 338,17; tìm thấy 338,2.

Monome G. Muối của axit 5-(4-amino-1-(azetidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl) metyl)azetidin-1-cacboxylat

Dung dịch của 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (4g, 15,32 mmol, 1.0 đương lượng), *tert*-butyl 3-(hydroxymetyl)azetidin-1-cacboxylat (3,01 g, 16,09 mmol, 1,05 đương lượng) và PPh_3 (6,03g, 22,99 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF (80 mL) được làm lạnh đến 0°C được thêm vào từng giọt DIAD (4,47 mL, 22,99 mmol, 1,5 đương lượng). Sau khi bổ sung hoàn toàn, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Phản ứng được đổ vào H_2O (200 mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (2 x 50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) để tạo ra *tert*-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-cacboxylat (4,2 g, hiệu suất 64%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{14}H_{19}IN_6O_2$: 431,07; tìm thấy 431,0.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-cacboxylat

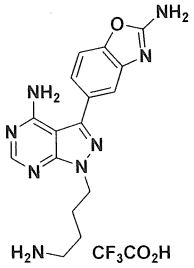
Huyền phù hai pha của *tert*-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-cacboxylat (4 g, 9,30 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2 -dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (2,90 g, 11,16 mmol, 1,2 đương lượng) và Na_2CO_3 (4,93 g, 46,49 mmol, 5,0 đương lượng) trong DME (100 mL) và H_2O (50 mL) được thêm vào $Pd(PPh_3)_4$ (1,07 g, 929,71 µmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc, và dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% MeOH/EtOAc) để tạo ra *tert*-butyl 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-cacboxylat (3,5 g, hiệu suất 80%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{21}H_{24}N_8O_3$: 437,20; tìm thấy 437,2.

Bước 3: Tổng hợp 5-(4-amino-1-(azetidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin- 3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

Dung dịch *tert*-butyl 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-cacboxylat (3,29 g, 6,87 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (20 mL) được thêm TFA (7,50 mL, 101,30 mmol, 14,7 đương lượng) ở 0°C. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch sau phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Phần cặn được hòa tan trong MeCN (6 mL) và sau đó đổ vào MTBE (80 mL). Một chất rắn kết tủa, được lọc và bánh rắn được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-[4-amino-1-(azetidin-3-ylmetyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl]-1,3-benzoxazol-2-amin (4,34 g,

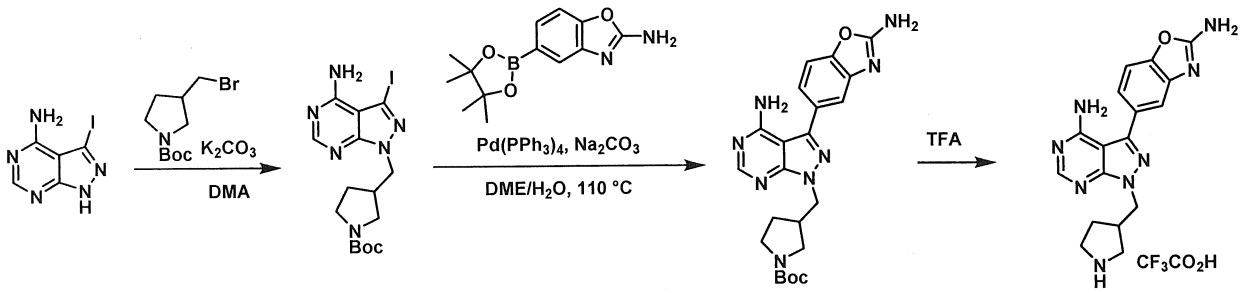
hiệu suất trên 100%, TFA) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{16}H_{16}N_8O$: 337,15; tìm thấy 337,1.

Monome H. Muối của axit 5-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]-oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Monome này được tổng hợp theo các quy trình được nêu trong Nature 2015, 534, 272-276, được kết hợp toàn bộ bằng cách tham khảo.

Monome I. Muối của axit 5-(4-amino-1-(pyrolidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl) metyl)pyrrolidine-1-cacboxylat

Hỗn dịch của 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (4,5 g, 17,24 mmol, 1,0 đương lượng), *tert*-butyl 3-(bromometyl)pyrolidin-1-cacboxylat (4,78 g, 18,10 mmol, 1,05 đương lượng) và K_2CO_3 (7,15 g, 51,72 mmol, 3,0 đương lượng) trong DMA (40 mL) được đun nóng đến 85°C. Phản ứng được khuấy ở 85°C trong

3 giờ, tại thời điểm đó dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Sau đó, H_2O (80 mL) được thêm vào phản ứng, và một chất rắn kết tủa. Hỗn hợp được lọc, và bánh rắn được rửa bằng H_2O (2 x 40 mL), và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxylat (6 g, hiệu suất 78%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{15}H_{21}IN_6O_2$: 445,08; tìm thấy 445,1.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 3-[[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]metyl]pyrolidin-1-cacboxylat

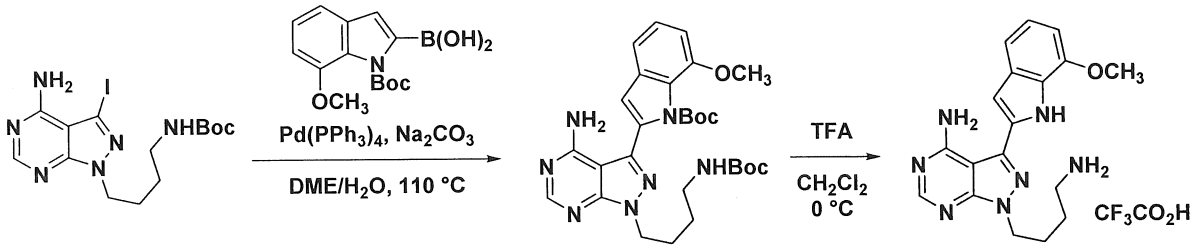
Huyền phù hai pha của *tert*-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxylat (4 g, 9,00 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2- dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (2,81g, 10,80 mmol, 1,2 đương lượng) và Na_2CO_3 (4,77g, 45,02 mmol, 5,0 đương lượng) trong DME (120 mL) và H_2O (60 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,04 g, 900,35 µmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc và dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% MeOH/EtOAc) để tạo ra *tert*-butyl 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxylat (3g, hiệu suất 64%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{26}N_8O_3$: 451,21, tìm thấy 451,2.

Bước 3: Tổng hợp 5-(4-amino-1-(pyrolidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

Dung dịch *tert*-butyl 3-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-cacboxylat (3 g, 6,66 mmol, 1,0

đương lượng) trong DCM (40 mL) đã được thêm TFA (20 mL) ở 0°C, nhỏ từng giọt. Làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch sau phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Phần cặn được hòa tan trong MeCN (4 mL), sau đó đổ vào MTBE (100 mL), và một chất rắn kết tủa ra ngoài. Chất rắn được lọc và bánh được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-(4-amino-1-(pyrolidin-3-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (4,00 g, hiệu suất hơn 100%, TFA) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{18}N_8O$: 351,17; tìm thấy 351,2.

Monome J. Muối của axit 1-(4-aminobutyl)-3-(7-metoxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trifloroaxetic.



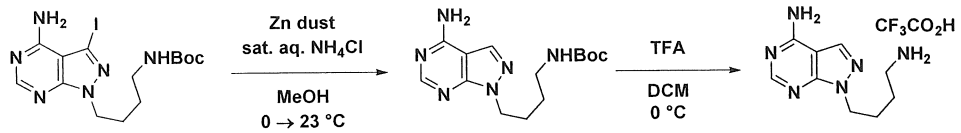
Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-7-metoxy-1H-indol-1-cacboxylat

Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (1,0 đương lượng) và axit (1-(*tert*-butoxycacbonyl)-7-metoxy-1H-indol-2-yl)boronic (3,0 đương lượng) trong DME và H_2O được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) và natri cacbonat (6,0 đương lượng). Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C cho đến khi hoàn thành, được xác định bằng phân tích LCMS và TLC. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng H_2O và EtOAc. Hỗn hợp được chuyển sang phễu chiết và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn được phân lập sau khi sắc ký trên silic dioxit dạng gel.

Bước 2: Tổng hợp 1-(4-aminobutyl)-3-(7-metoxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-amino-1-(4-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-7-hydroxy-1H-indol-1-cacboxylat (1,0 đương lượng) trong DCM ở 0°C được thêm từng giọt TFA. Phản ứng được khuấy ở 0°C và làm ấm đến nhiệt độ phòng. Khi phản ứng hoàn tất, theo xác định của LCMS, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng MeCN, sau đó nhỏ vào MTBE trong 10 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 1-(4-aminobutyl)-3-(7-metoxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin.

Monome K. Tổng hợp muối của axit 1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

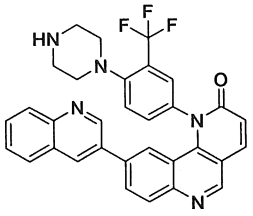
Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (300 mg, 694 µmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (14 mL) ở 0°C được bổ sung bụi kẽm (226 mg, 3,46 mmol, 5,0 đương lượng). NH_4Cl bão hoà trong nước (14 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng EtOAc (40 mL) và H_2O (10 mL) và hỗn hợp được chuyển sang phễu chiết. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (15 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (210 mg, hiệu suất 99%) là chất rắn màu vàng nhạt đã được sử dụng

mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{14}H_{22}N_6O_2$: 307,19; tìm thấy 307,1.

Bước 2: Tổng hợp 1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

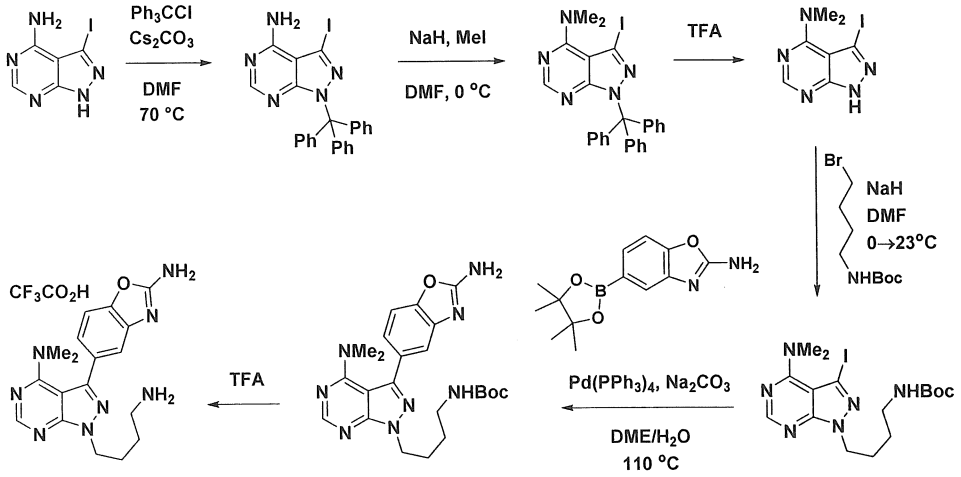
Dung dịch *tert*-butyl (4-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (210 mg, 691 µmol) trong DCM (3,5 mL) ở 0°C được thêm từng giọt TFA (3,5 mL). Sau 3 giờ, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra muối trifloroaxetat của sản phẩm (220 mg, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu màu nâu, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] tính toán đối với $C_9H_{14}N_6$: 207,13; tìm thấy 207,1.

Monome L. 1-[4-(piperazin-1-yl)-3-(trifloromethyl)phenyl]-9-(quinolin-3-yl)-1H,2H-benzo[h]1,6-naphthyridin-2-on



Việc điều chế monome này đã được báo cáo trước đây trong tài liệu. Xem các tài liệu tham khảo sau: i) Liu, Qingsong; Chang, Jae Won; Wang, Kim Hoa; Kang, Seong A.; Thoreen, Carson C.; Markhard, Andrew; Hur, Wooyoung; Zhang, Jianming; Sim, Taebo; Sabatini, David M.; et al Từ Tạp chí Hóa học Dược liệu (2010), 53 (19), 7146-7155. ii) Grey, Nathanael; Chang, Jae Won; Zhang, Jianming; Thoreen, Carson C.; Kang, Seong Woo Anthony; Sabatini, David M.; Liu, Qingsong Từ PCT Int. Appl. (2010), WO 2010044885A2, được kết hợp toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Monome M. Muối của axit 5-(1-(4-aminobutyl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp 3-iodo-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Hỗn dịch 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (10,5 g, 40,23 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (170,0 mL) được xử lý bằng Cs_2CO_3 (19,7 g, 60,34 mmol, 1,5 đương lượng) và [cloro(diphenyl)metyl]benzen (13,5 g, 48,27 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào H_2O (1200 mL). Kết tủa được lọc và rửa bằng H_2O. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 60% EtOAc/ete dầu hỏa) để thu được 3-iodo-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (15,40 g, hiệu suất 73,5%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 3-iodo-*N,N*-dimetyl-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Huyền phù NaH (2,98 g, 74,50 mmol, 60% trọng lượng, 2,5 đương lượng) trong DMF (150 mL) được thêm vào dung dịch 3-iodo-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (15,0 g, 29,80 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (50 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Sau đó, thêm iodometan vào hỗn hợp

phản ứng (16,92 g, 119,20 mmol, 7,42 mL, 4,0 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, lúc này H_2O (1400 mL) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy thêm 10 phút ở 0°C. Kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1% → 25% EtOAc/ete dầu hỏa) hai lần để thu được 3-iodo-*N,N*-dimetyl-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (9,0 g, hiệu suất 89%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp 3-iodo-*N,N*-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Dung dịch được làm lạnh TFA (19,1 mL, 258,1 mmol, 15,0 đương lượng) trong DCM (100,0 mL) được thêm 3-iodo-*N,N*-dimetyl-1-trityl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (9,10 g, 17,12 mmol, 1,0 đương lượng) ở 4°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phần cặn được đổ vào H_2O (100 mL) và pha nước được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Sau đó thêm vào pha nước một dung dịch nước bão hòa của $NaHCO_3$ cho đến khi dung dịch có độ pH bằng 8. Kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để tạo ra 3-iodo-*N,N*-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (3,40 g, hiệu suất 68,7%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-(dimetylamino)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

Huyền phù 3-iodo-*N,N*-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (1,7 g, 5,88 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (20 mL) NaH (247 mg, 6,17 mmol, 60% trọng lượng, 1,05 đương lượng) ở 4°C. Hỗn hợp được khuấy ở 4°C trong 30 phút. Sau đó, thêm vào hỗn hợp phản ứng *tert*-butyl N-(4-bromobutyl)cacbamat (2,22 g, 8,82 mmol, 1,81 mL, 1,5 đương lượng) trong DMF (10 mL) ở 4°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, thêm vào hỗn hợp H_2O (100 mL) ở 4°C. Hỗn hợp được khuấy thêm 30 phút ở 4°C và kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm thô là cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 75% EtOAc/ete dầu hỏa) để thu được *tert*-butyl(4-(4-(dimetylamino)-3-iodo-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (2,0 g, hiệu suất 56%) là chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

Huyền phù hai pha của *tert*-butyl (4-(4-(dimetylamino)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (4,0 g, 8,69 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (3,4 g, 13,03 mmol, 1,5 đương lượng), và Na_2CO_3 (4,6 g, 43,45 mmol, 5,0 đương lượng) trong DME (80,0 mL) và H_2O (40,0 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 g, 868,98 µmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được phân chia giữa EtOAc (300 mL) và H_2O (600 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (2 x 60 mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit dạng gel (50% EtOAc/hexan tiếp theo là 20% MeOH/EtOAc). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyramidin-1-yl)butyl)cacbamat (3,2g, hiệu suất 78,9%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

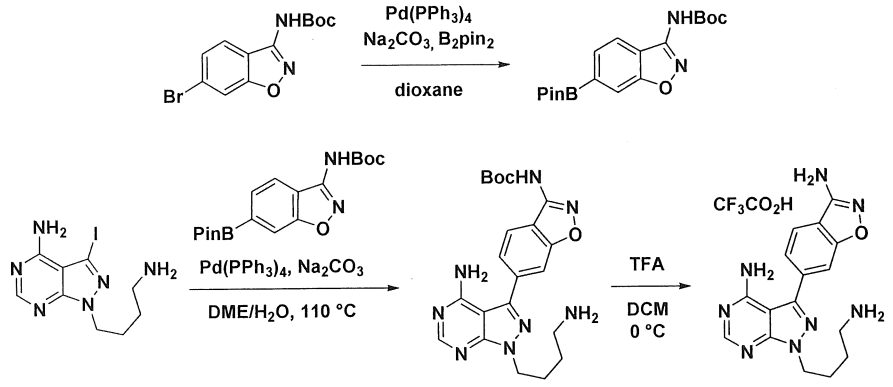
Bước 6: Tổng hợp 5-(1-(4-aminobutyl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

TFA (20,82 mL, 281,27 mmol, 36,5 đương lượng) đã được thêm *tert*-butyl (4-(3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (3,6 g, 7,72 mmol, 1,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, tại thời điểm này, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn dầu được nghiền nhỏ bằng MeCN (8 mL) và MTBE (60 mL) trong 10 phút.

Phần nổi phía trên được loại bỏ và sau đó kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 5-(1-(4-aminobutyl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (4,0 g, thô, TFA) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

NaOH 1 M (107,2 mL, 14,7 đương lượng) đã được thêm 5-(1-(4-aminobutyl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (3,5 g, thô, TFA) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và sau đó pha nước được chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. TFA (539,37 µL, 7,28 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào và cô đặc dưới áp suất giảm. MeCN (10 mL) sau đó được thêm vào, tiếp theo là MTBE (150 mL). Kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để tạo ra 5-(1-(4-aminobutyl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (1,3 g, hiệu suất 36,6%, TFA) ở dạng sản phẩm màu nâu nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{18}H_{22}N_8O$: 367,19; tìm thấy 367,1.

Monome N. Muối của axit 6-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo-[d]isoxazol-3-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl (6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-yl)cacbamat (1,0 đương lượng) trong dioxan được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng), natri cacbonat (6,0 đương lượng), và bis(pinacolato)diboron (3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và đun nóng cho đến khi hoàn thành, được xác định bằng phân tích LCMS và TLC. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, dập tắt bằng $NaHCO_3$ bão hoà trong nước và hỗn hợp được chuyển sang phễu chiết. Pha nước được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn được phân lập sau khi tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel.

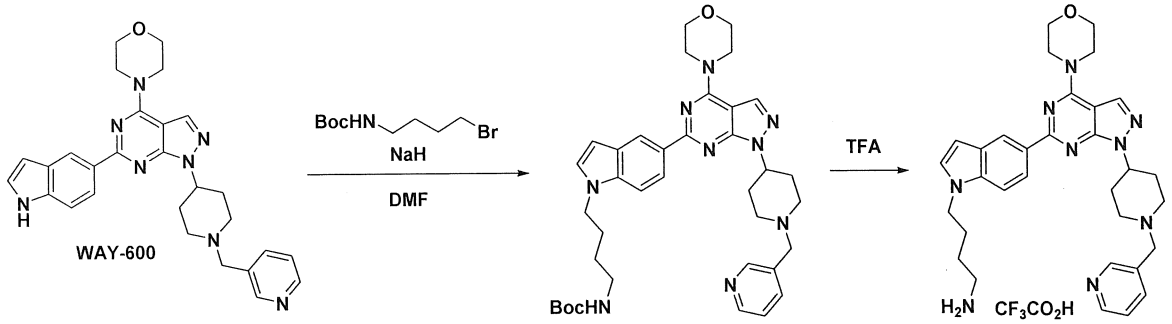
Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)benzo[d]isoxazol-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (1,0 đương lượng) và *tert*-butyl (6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)cacbamat (3,0 đương lượng) trong DME và H_2O được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) và natri cacbonat (6,0 đương lượng). Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C cho đến khi hoàn thành, được xác định bằng phân tích LCMS và TLC. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng H_2O và EtOAc. Hỗn hợp được chuyển sang phễu chiết và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn được phân lập sau khi sắc ký trên silic dioxit dạng gel.

Bước 3: Tổng hợp 6-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo-[d]isoxazol-3-amin

Dung dịch *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)benzo[d]isoxazol-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (1,0 đương lượng) trong DCM ở 0°C được thêm từng giọt TFA. Phản ứng được khuấy ở 0°C và làm ấm đến nhiệt độ phòng. Khi phản ứng hoàn tất, theo xác định của LCMS, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng MeCN, sau đó thêm từng giọt vào MTBE trong 10 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 6-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo-[d]isoxazol-3-amin.

Monome O. Muối của axit 4-(5-(4-mocpholino-1-(1-(pyridin-3-ylmetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-1H-indol-1-yl)butan-1-amin trifloroaxetic.

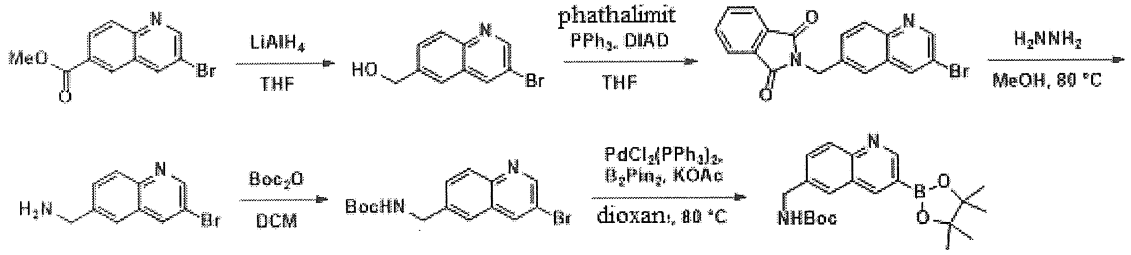


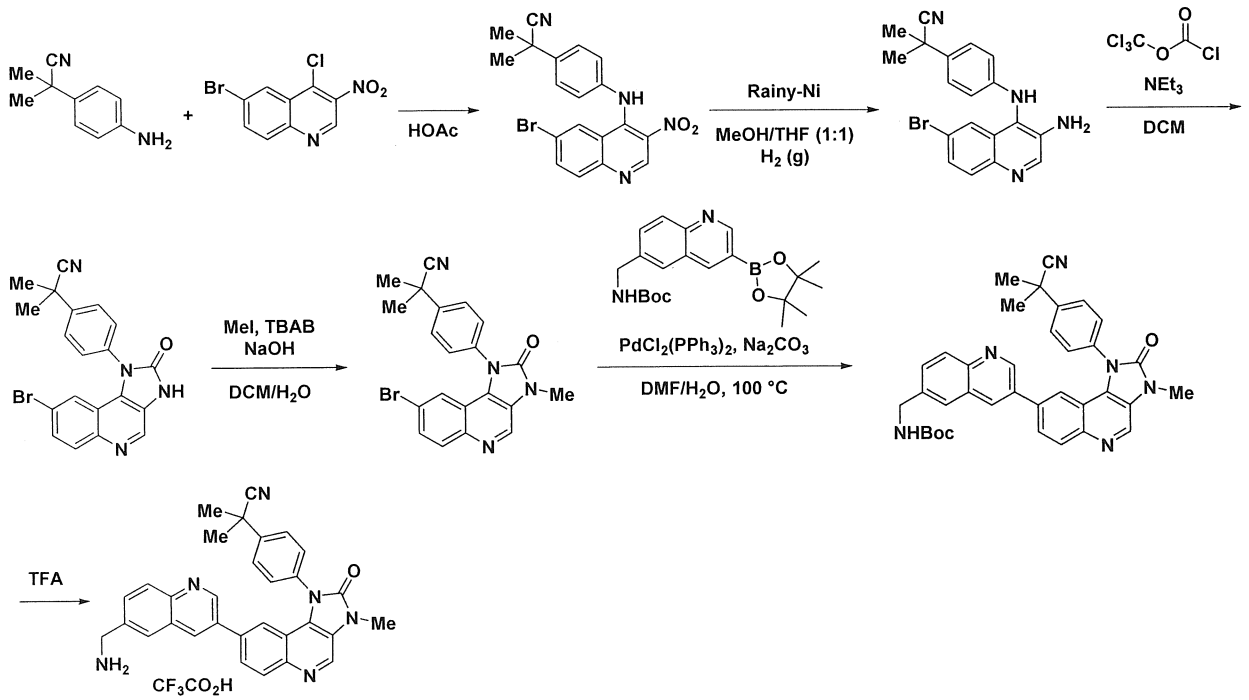
Quá trình tổng hợp monome này được tiến hành bằng cách alkyl hóa WAY-600 (CAS # 1062159-35-6) với *tert*-butyl (4-bromobutyl)cacbamat trong các điều kiện cơ bản, tiếp theo là khử bảo vệ Boc bằng cách sử dụng TFA để tạo ra muối TFA.

Tài liệu tham khảo để điều chế WAY-600: Khám phá các chất ức chế mạnh và có chọn lọc đối với mục tiêu của Rapamyxin ở động vật có vú (mTOR) Kinza: Nowak, P.; Cole, D.C .; Brooijmans, N.; Bursavich, M.G .; Curran, K.J .; Ellingboe, J.W .; Gibbons, J.J .; Hollander, I.; Hu, Y .; Kaplan, J .; Malwitz, D.J .; Toral-Barza,

L.; Verheijen, J.C .; Zask, A.; Zhang, W.-G.; Yu, K. 2009; Tạp chí Hóa học Dược liệu Tập 52, Số 22, 7081-89, được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ.

Monome P. Muối của axit 2-(4-(8-(6-(aminometyl)quinolin-3-yl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)phenyl)-2-metylpropannitril trifloroaxetic.



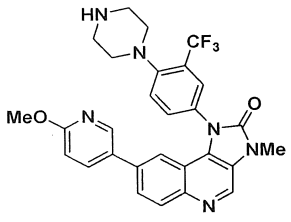


Việc tổng hợp monome này trước tiên được tiến hành bằng cách tổng hợp đối tác kết hợp phản ứng Suzuki (3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan)quinolin-6-yl)-*N*-boc-metanamin bắt đầu từ metyl 3-bromoquinolin-6-cacboxylat. Sự khử metyl este bằng hiđrua nhôm liti, tiếp theo là phản ứng Mitsunobu với phthalimit và sự phân cắt hydrazin tạo ra amin benzylic. Bảo vệ amin benzylic bằng di-*tert*-butyl dicacbonat, tiếp theo là phản ứng boryl hóa Miyaura cung cấp (3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan)quinolin-6-yl)-*N*-boc-metanamin.

Phản ứng S_NAr của 2-(4-aminophenyl)-2-metylpropannitril với 6-brom-4-cloro-3-nitroquinolin tạo ra amino-nitro-pyridin được thế. Sự khử nhóm nitro bằng Raney-Ni trong môi trường hydro sau đó tạo vòng với triclorometyl clorofocmat tạo ra ure được thế aryl. Thế N-H tự do của ure bằng metyl iodua qua trung gian tetrabutylamoni bromua và natri hydroxit, tiếp theo là ghép Suzuki của (3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan)quinolin-6-yl)-*N*-boc-metanamin và sau đó khử bảo vệ Boc bằng cách sử dụng TFA tạo ra muối TFA.

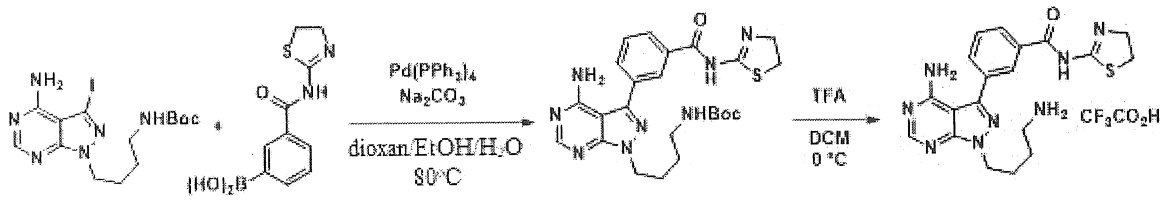
Tài liệu tham khảo để điều chế 2-[4-(8-bromo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-2-metyl-propionitril: Vannucchi, AM; Bogani, C.; Bartalucci, N. 2016. Liệu pháp kết hợp JAK PI3K/mTOR. US9358229. Novartis Pharma AG, Incyte Corporation, được kết hợp toàn bộ bằng cách tham chiếu.

Monome Q. 8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1-[4-(piperazin-1-yl)-3-(trifloromethyl)phenyl]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on



Monome này là một hóa chất thương mại có tên BGT226 (CAS # 1245537-68-1). Tại thời điểm đơn sáng chế này được chuẩn bị, nó có sẵn để mua từ một số nhà cung cấp dưới dạng amin tự do.

Monome R. Muối của axit 3-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)benzamit trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(3-((4,5-dihydrothiazol-2-yl)cacbamoyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat

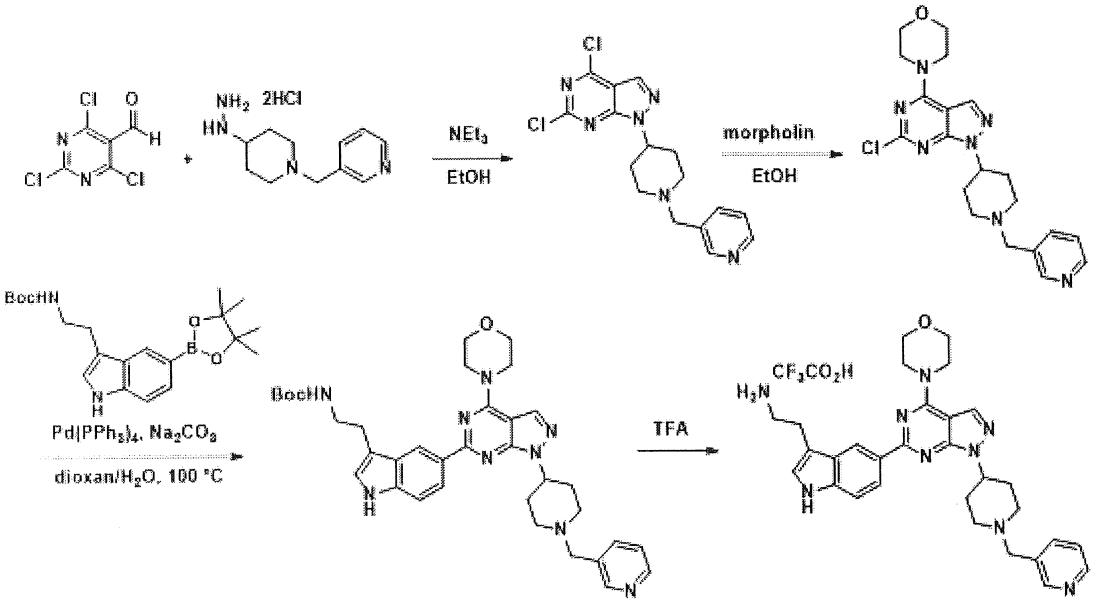
Dung dịch của axit (3-((4,5-dihydrothiazol-2-yl)cacbamoyl)phenyl)boronic (500 mg, 1,15 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (575 mg, 2,30 mmol, 2,0 đương lượng) trong dioxan (19,1 mL), EtOH (3,8 mL) và H_2O (2,3 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (265 mg, 230 µmol, 0,2 đương lượng) và natri cacbonat (730 mg, 6,89 mmol, 6,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được tạo sóng âm cho đến khi tạo thành dung dịch màu vàng, trong suốt, sau đó được đun nóng ở 80°C trong 14 giờ. Sau đó phản ứng được pha loãng với NaCl bão hoà trong nước (30 mL) và hỗn hợp được chuyển sang phễu chiết. Pha nước được chiết bằng DCM (3 x 25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng (324 mg, hiệu

suất 53%) sau khi sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 15% MeOH/DCM). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{30}N_8O_3S$: 511,22; tìm thấy 511,2.

Bước 2: Tổng hợp 3-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)benzamit

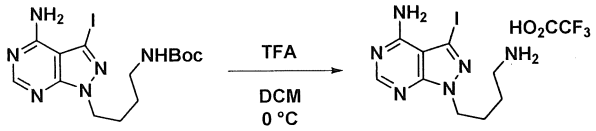
Dung dịch *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(3-((4,5-dihydrothiazol-2-yl)cacbamoyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (324 mg, 614 μmol) trong DCM (4,1 mL) ở 0°C đã được thêm từng giọt TFA (1,5 mL). Sau 1 giờ, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra muối trifloroaxetat của sản phẩm là chất rắn màu vàng (320 mg, hiệu suất 99%). Được sử dụng mà không cần làm sạch thêm. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] tính toán đối với $C_{19}H_{22}N_8OS$: 411,16; tìm thấy 411,1

Monome S. 2-(5-(4-mocpholino-1-(1-(pyridin-3-ylmetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-1H-indol-3-yl)etan-1-amin.



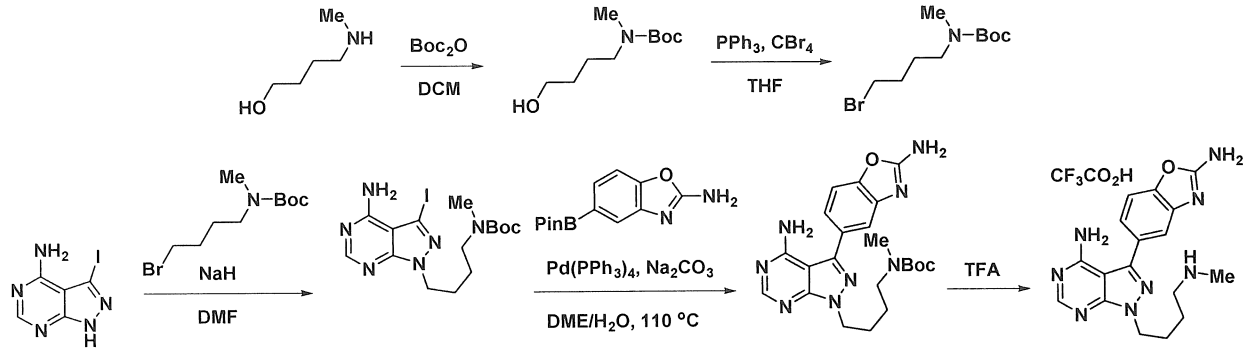
Quá trình tổng hợp monome này được tiến hành bằng cách ngưng tụ 2,4,6-tricloropyrimidin-5-cacbaldehyt với 3-((4-hydrazinylpiperidin-1-yl)metyl)pyridin hydroclorua. Phản ứng của sản phẩm với morphin tiếp theo là phản ứng của Suzuki với este boronic tạo ra amin bảo vệ Boc. Sự khử bảo vệ cuối cùng với TFA cho ra monome. Lộ trình tổng hợp này bám sát quá trình điều chế được báo cáo của các cấu trúc có liên quan cao trong các tài liệu tham khảo sau: i) Nowak, Pawel; Cole, Derek C.; Brooijmans, Natasja; Curran, Kevin J.; Ellingboe, John W.; Vượn, James J.; Hollander, Irwin; Hu, Yong Bo; Kaplan, Joshua; Malwitz, David J.; et al Từ Tạp chí Hóa học Dược liệu (2009), 52 (22), 7081-7089. ii) Zask, Arie; Nowak, Pawel Wojciech; Verheijen, Jeroen; Curran, Kevin J.; Kaplan, Joshua; Malwitz, David; Bursavich, Matthew Gregory; Cole, Derek Cecil; Ayral-Kaloustian, Semiramis; Yu, Ker; et al Từ PCT Int. Appl. (2008), WO 2008115974 A2 20080925, được đưa vào toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Monome T. Muối của axit 1-(4-aminobutyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trifloroaxetic.



Hỗn hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)cacbamat (496 mg, 1,14 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (5,7 mL) ở 0°C được thêm từng giọt TFA (1,5 mL). Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, tại thời điểm đó phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu vàng (505 mg, hiệu suất 99%) được sử rụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_9H_{13}IN_6$: 333,02; tìm thấy 332,9.

Monome U. Muối của axit 5-(4-amino-1-(4-(metylamino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl (4-hydroxybutyl)(metyl)cacbamat

Dung dịch 4-(metylamino)butan-1-ol (0,5 g, 4,85 mmol, 104,2 mL, 1,0 đương lượng) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ phòng đã được thêm Boc_2O (1,06 g, 4,85 mmol, 1,11 mL, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm ở 30°C. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (100/1 đến 3/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được *tert*-butyl (4-hydroxybutyl)(metyl)cacbamat (0,9 g, hiệu suất 91,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl (4-bromobutyl)(metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl (4-hydroxybutyl)(metyl)cacbamat (0,9 g, 4,43 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ phòng đã được thêm PPh_3 (2,21 g, 8,41 mmol, 1,9 đương lượng) và CBr_4 (2,79 g, 8,41 mmol, 1,9 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 4/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được *tert*-butyl (4-bromobutyl)(metyl) cacbamat (1,1 g, hiệu suất 93,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)(metyl)cacbamat

Hỗn dịch 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (0,9 g, 3,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (10 mL) ở 4°C đã được thêm NaH (137,92 mg, 3,45 mmol, 60% trọng lượng, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 4°C trong 30 phút và sau đó dung dịch *tert*-butyl (4-bromobutyl)(metyl)cacbamat (1,01 g, 3,79 mmol, 25,92 mL, 1,1 đương lượng) trong DMF (3 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, lúc này H_2O (100 mL) được thêm vào. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)(metyl)cacbamat (1,2 g, hiệu suất 78%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{15}H_{23}IN_6O_2$: 447,10; tìm thấy 447,1.

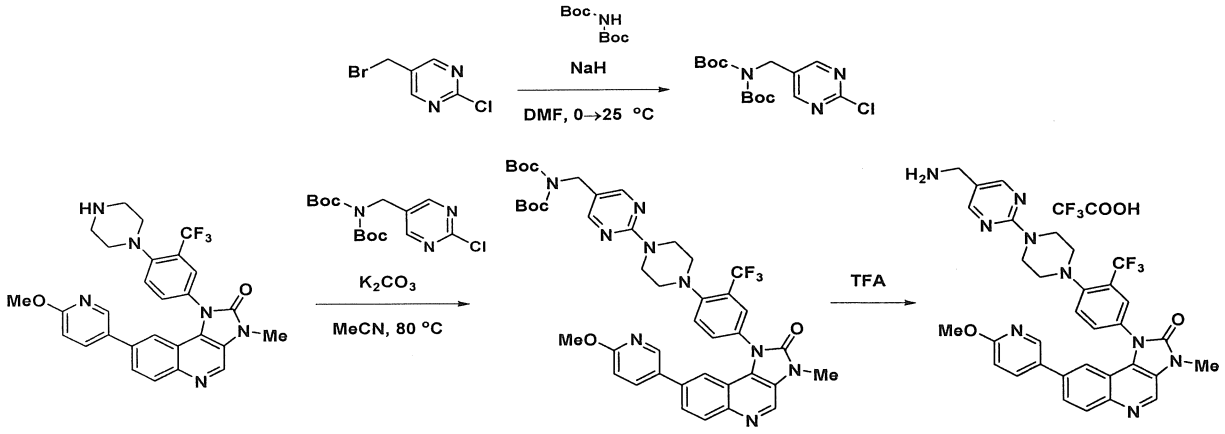
Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-1-yl)butyl)(metyl)cacbamat

Huyền phù hai pha của *tert*-butyl (4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)(metyl)cacbamat (1,2 g, 2,69 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (1,19 g, 3,23 mmol, 1,2 đương lượng), và Na_2CO_3 (1,42 g, 13,44 mmol, 5,0 đương lượng) trong DME (20 mL) và H_2O (10 mL) ở nhiệt độ phòng đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (310,71 mg, 268,89 µmol, 0,1 đương lượng) dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được phân chia giữa EtOAc (20 mL) và H_2O (15 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 4/1 EtOAc/MeOH) để tạo ra *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)(metyl)cacbamat (0,78 g, hiệu suất 62,5%) là chất rắn màu da cam.

Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl (4-(4-amino-3-(2- aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)(metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)(metyl)cacbamat (0,78 g, 1,72 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (5 mL) ở nhiệt độ phòng được khuấy trong 30 phút. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn dầu được nghiền nhỏ bằng MeCN (1 mL) và sau đó thêm vào MTBE (100 mL). Phần nổi phía trên được loại bỏ và sau đó kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 5-(4-amino-1-(4-(metylamino)butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin bis-triflorosulfonat (0,959 g, hiệu suất 93%) là chất rắn màu da cam. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{20}N_8O$: 353,18; tìm thấy 353,1.

Monome V. 1-(4-(4-(5-(aminometyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-(trifloromethyl)phenyl)-8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[(2-cloropyrimidin-5-yl)metyl]cabamat

Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonylcacbamat (7,33 g, 33,74 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (80 mL) đã được thêm NaH (1,62 g, 40,49 mmol, 60% trọng lượng, 1,2 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút và

sau đó 5-(bromometyl)-2-cloro-pyrimidin (7 g, 33,74 mmol, 1 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và sau đó hỗn hợp được đổ vào NH_4Cl bão hoà (300 mL) và khuấy trong 5 phút. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 80 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20:1 đến 1:1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[(2-cloropyrimidin-5-yl)metyl]cacbamat (7,0 g, hiệu suất 60.3%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{15}H_{22}ClN_3O_4$: 344,14; tìm thấy 344,2.

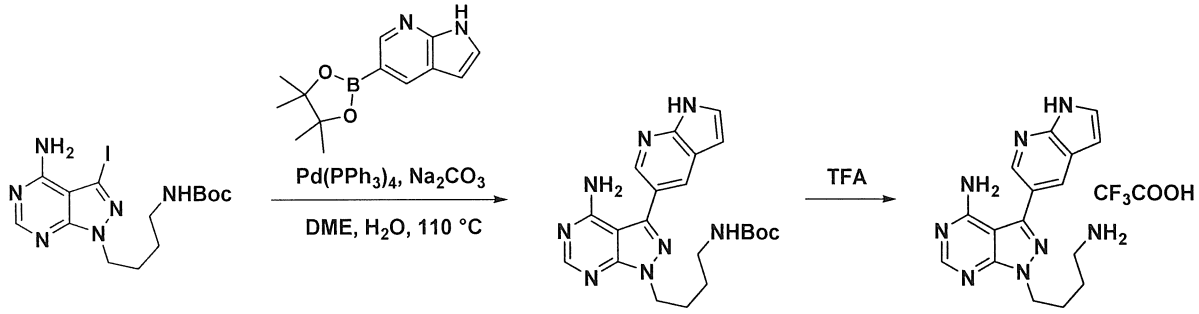
Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-2-(trifloromethyl)phenyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]metyl]cacbamat

Dung dịch 8-(6-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-1-[4-piperazin-1-yl-3-(trifloromethyl)phenyl]imidazo[4,5-c]quinolin-2-on (0,4 g, 748,32 µmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (7 mL) được thêm vào *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[(2-cloropyrimidin-5-yl)metyl]cacbamat (514,55 mg, 1,50 mmol, 2,0 đương lượng) và K_2CO_3 (413,69 mg, 2,99 mmol, 4 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 14 giờ và sau đó làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách rửa với MTBE (5 mL) để tạo ra *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-2-(trifloromethyl)phenyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]metyl]cacbamat (0,57 g, hiệu suất 90,5%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{43}H_{46}F_3N_9O_6$: 842,36; tìm thấy 842,7.

Bước 3: Tổng hợp 1-[4-[4-[5-(aminometyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]-3-(trifloromethyl)phenyl]-8-(6-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on

Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[[2-[4-[4-[8-(6-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-2-oxo-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-2-(trifloromethyl)phenyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]metyl]cacbamat (0,95 g, 1,13 mmol, 1 đương lượng) trong TFA (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại thời điểm đó dung môi được cô đặc. Phần cặn được hòa tan trong MeCN (10 mL) và sau đó thêm từng giọt dung dịch vào MTBE (150 mL). Kết tủa được thu thập tạo ra 1-[4-[4-[5-(aminometyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]-3-(trifloromethyl)phenyl]-8-(6-metoxy-3-pyridyl)-3-metyl-imidazo[4,5-c]quinolin-2-on trifluorometansulfonat (0,778 g, hiệu suất 84,8%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{33}H_{30}F_3N_9O_2$: 642,26; tìm thấy 642,4.

Monome W. 1-(4-aminobutyl)-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]butyl]cacbamat

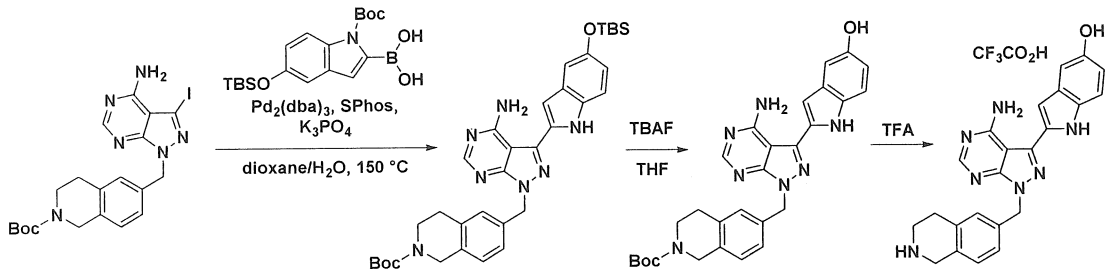
Huyền phù hai pha của *tert*-butyl N-[4-(4-amino-3-iodo-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl]cacbamat (8 g, 18,51 mmol, 1 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (5,42 g, 22,21 mmol, 1,2 đương lượng) và Na_2CO_3 (9,81 g, 92,54 mmol, 5 đương lượng) trong diglyme

(160 mL) và H_2O (80 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (2,14 g, 1,85 mmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc và dịch lọc được phân chia giữa EtOAc (500 mL) và H_2O (500 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (20 mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc sau đó 4/1 EtOAc/MeOH) để tạo ra *tert*-butyl N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]butyl]cacbamat (6,6 g, hiệu suất 84,6%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{27}N_7O_2$: 422,22; tìm thấy 423,3.

Bước 2: Tổng hợp 1-(4-aminobutyl)-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Tert-butyl N-[4-[4-amino-3-(1H-indol-5-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]butyl]cacbamat (6,6 g, 15,66 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung TFA (66 mL), sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ TFA và sau đó thêm MTBE (400 mL) vào cặn. Hỗn dịch được khuấy trong 15 phút, tại thời điểm này chất rắn màu vàng được lọc, và bánh rắn được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 1-(4-aminobutyl)-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (10,2 g, hiệu suất 97,1%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{16}H_{18}N_8$: 323,17; tìm thấy 323,1.

Monome X. 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-5-ol 2,2,2-trifloroaxetat.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 6-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (1 g, 1,97 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (10,5 mL) và H_2O (3,5 mL) được thêm vào axit (1-(*tert*-butoxycacbonyl)-5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-2-yl)boronic (1,16 g, 2,96 mmol, 1,5 đương lượng), K_3PO_4 (1,26 g, 5,92 mmol, 3,0 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (180,85 mg, 197,50 µmol, 0,1 đương lượng) và SPhos (162,16 mg, 394,99 µmol, 0,2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện N_2. Ống kín được làm nóng ở 150°C trong 20 phút dưới lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh và 6 mẻ riêng biệt được kết hợp với nhau. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc (100 mL) và H_2O (100 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (3 x 80 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100 mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Dung dịch được lọc và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit dạng gel (100/1 đến 1/4 ete dầu hỏa/EtOAc) để tạo ra *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-

indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (6,17 g, hiệu suất 82,9%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

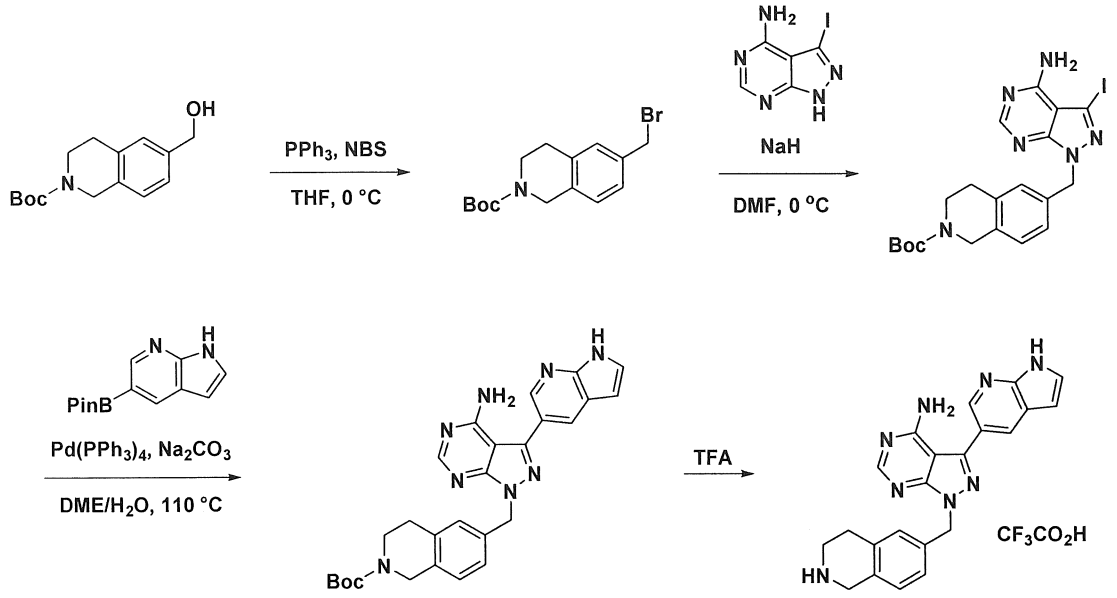
Hỗn hợp *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (6,17 g, 9,86 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (100 mL) được thêm vào tetrabutylamoni florua trihydrat (1 M, 10,84 mL, 1,1 đương lượng) trong một phần ở 0°C trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được thêm vào H_2O (100 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 80 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 80 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/1 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (4 g, hiệu suất 79,3%) là chất rắn màu hồng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{28}H_{29}N_7O_3$: 512,24; tìm thấy 512,3.

Bước 3: Tổng hợp 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-5-ol 2,2,2-trifloroaxetat

Dung dịch *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (4,5 g, 8,80 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (50 mL) đã được thêm HCl trong MeOH (4 M, 50 mL, 22,7 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Thêm EtOAc (100 mL) vào sản phẩm thô và kết tủa thu được được thu bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra 2-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-5-ol 2,2,2-trifloroaxetat (4,1 g, hiệu suất 85,0%, 3HCl) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{23}H_{21}N_7O$: 412,19; tìm thấy 412,1.

Monome Y. 3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin 2,2,2-trifloroaxetat.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 6-(bromometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Dung dịch NBS (34,07 g, 191,39 mmol, 4 đương lượng) trong THF (200 mL) được thêm từng phần vào dung dịch *tert*-butyl 6-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (12,6 g, 47,85 mmol, 1,0 đương lượng) và riphenylphosphin (37,65 g, 143,55 mmol, 3,0 đương lượng) trong THF (200 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. EtOAc (150 mL) được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng H_2O (200 mL) và nước muối (150 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (100/1 đến 10/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu

được *tert*-butyl 6-(bromometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (8,56 g, 54,8% năng suất) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl) metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Hỗn dịch 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (9,5 g, 36,40 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (110 mL) đã được thêm NaH (1,46 g, 36,40 mmol, 60% trọng lượng, 1,0 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, tại đó dung dịch *tert*-butyl 6-(bromometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (12,47 g, 38,22 mmol, 1,05 đương lượng) trong DMF (40 mL) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó thêm H_2O (1000 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để tạo *tert*-butyl 6-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (17,8 g, hiệu suất 76,3%) là chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{23}IN_6O_2$: 507,10; tìm thấy 507,1.

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

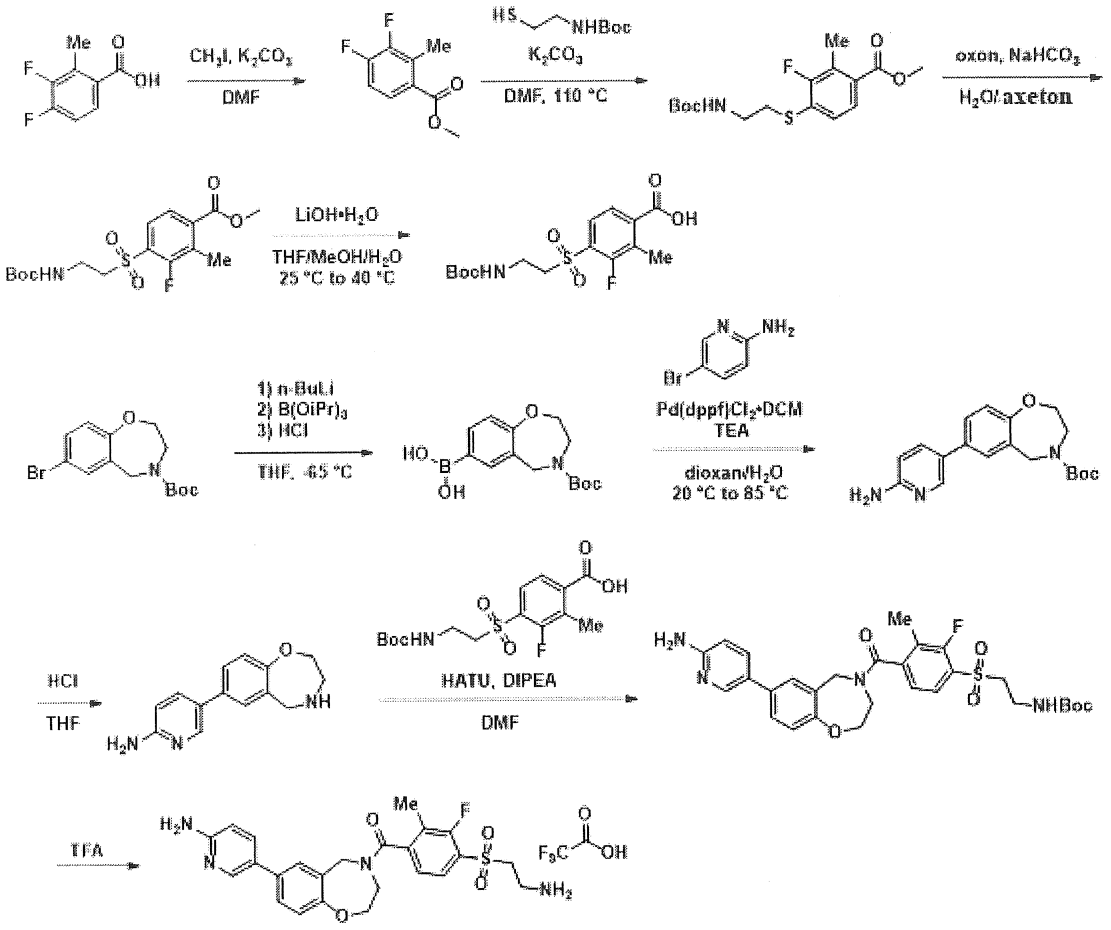
Huyền phù hai pha của *tert*-butyl 6-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (6,5 g, 10,14 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (2,97 g, 12,16 mmol, 1,2 đương lượng), và Na_2CO_3 (5,37 g, 50,68 mmol, 5,0 đương lượng) trong diglyme (100 mL) và H_2O (50 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,17 g, 1,01 mmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được phân chia giữa EtOAc (100 mL) và H_2O (100 mL). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước

muối (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0/1 đến 1/4 MeOH/EtOAc) để thu được *tert*-butyl 6-((4-amino-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyramidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (3,77 g, hiệu suất 72,1%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{27}H_{28}N_8O_2$: 497,24; tìm thấy 497,3.

Bước 4: Tổng hợp 3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin 2,2,2-trifloroaxetat

Tert-Butyl 6-((4-amino-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (3,77 g, 7,59 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào TFA (85,36 mL, 1,15 mol, 151,8 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, nó được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn dầu được nghiền nhỏ bằng MeCN (3 mL), sau đó nhỏ vào MTBE (200 mL) trong 5 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và sau đó kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra sản phẩm, được hòa tan trong MeCN (20 mL), và cuối cùng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin 2,2,2-trifloroaxetat (4,84 g, hiệu suất 85,0%, 3TFA) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{20}N_8$: 397,19; tìm thấy 397,2.

Monome Z. (4-((2-aminoetyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylphenyl)(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metanon 2,2,2-trifloroaxetat.



Bước 1: Tổng hợp metyl 3,4-difloro-2-metylbenzoat

Dung dịch axit 3,4-difloro-2-metylbenzoic (2g, 11,62 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (20 mL) đã được thêm K_2CO_3 (4,82g, 34,86 mmol, 3,0 đương lượng) và iodometan (3,26 mL, 52,29 mmol, 4,5 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch metyl 3,4-difloro-2-metylbenzoat trong DMF (20 mL) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)thio)-3-floro-2-metylbenzoat

Dung dịch metyl 3,4-difloro-2-metylbenzoat (2,16 g, 11,28 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (20 mL) đã được thêm *tert*-butyl (2-mecaptoetyl)cacbamat (2,0 g, 11,28 mmol, 1 đương lượng) và K_2CO_3 (3,12 g, 22,56 mmol, 2,0 đương lượng) ở

nhiệt độ phòng. Phản ứng được khuấy ở 110°C trong 12 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được thêm vào H_2O (50 mL). Sau đó, dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL) và pha hữu cơ được kết hợp và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 3/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)thio)-3-floro-2-metylbenzoat (3,0 g, hiệu suất 76%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylbenzoat

Dung dịch gồm metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)thio)-3-floro-2-metylbenzoat (3,3 g, 9,61 mmol, 1,0 đương lượng), NaOH (2 M, 4,80 mL, 1,0 đương lượng) và $NaHCO_3$ (2,42 g, 28,83 mmol, 3,0 đương lượng) trong axeton (30 mL) đã được thêm kali peroxymonosulfat (12,35 g, 20,08 mmol, 2,1 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó hỗn hợp được axit hóa đến độ pH bằng 5 bằng cách thêm HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 3/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylbenzoat (2,1 g, hiệu suất 58,2%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M-56 + H] tính toán đối với $C_{16}H_{22}FNO_6S$: 320,12; tìm thấy 320,1

Bước 4: Tổng hợp axit 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-3-floro- 2-metylbenzoic

Dung dịch metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylbenzoat (2,1 g, 5,59 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (20 mL), MeOH (10 mL) và H_2O (10 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (704,16 mg, 16,78 mmol, 3,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Hỗn

hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và MeOH. Pha nước được trung hòa bằng HCl 0,5N và sau đó được chiết bằng EtOAc (5 x 20 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra axit 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylbenzoic (2,01 g, hiệu suất 97,1%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M-100 + H] tính toán đối với $C_{15}H_{20}FNO_6S$: 262,11; tìm thấy 262,1.

Bước 5: Tổng hợp axit (4-(*tert*-butoxycacbonyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4] oxazepin-7-yl)boronic

Dung dịch *tert*-butyl 7-bromo-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-cacboxylat (4 g, 12,19 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (80 mL) ở -60°C được thêm $B(OiPr)_3$ (4,58 g, 24,38 mmol, 5,60 mL, 2,0 đương lượng) sau đó bổ sung từng giọt n-BuLi (2,5 M, 12,19 mL, 2,5 đương lượng) trong n-hexan. Phản ứng được khuấy ở -65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N (12,25 mL) và để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra axit (4-(*tert*-butoxycacbonyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-yl)boronic (3,5g, thô) ở dạng dầu màu vàng nhạt, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M-100 + H] tính toán đối với $C_{14}H_{20}BNO_5$: 194,15; tìm thấy 194,2.

Bước 6: Tổng hợp *tert*-butyl 7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-cacboxylat

Dung dịch của axit (4-(*tert*-butoxycacbonyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-yl)boronic (4,2 g, 14,33 mmol, 1,0 đương lượng) trong H_2O (20 mL) và dioxan (60 mL) được bổ sung 5-bromopyridin-2-amin (2,48 g, 14,33 mmol, 1,0 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (1,17 g, 1,43 mmol, 0,1 đương

lượng) và Et_3N (4,35 g, 42,99 mmol, 5,98 mL, 3,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và phần dư được đổ vào H_2O (15 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 40 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 40 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 1/8 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được *tert*-butyl 7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-cacboxylat (3,3 g, hiệu suất 65,0%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{19}H_{23}N_3O_3$: 342,18; tìm thấy 342,2.

Bước 7: Tổng hợp 5-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-yl)pyridin-2-amin

Dung dịch *tert*-butyl 7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-cacboxylat (3,3 g, 9,67 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (40 mL) đã được thêm HCl trong EtOAc (4 M, 100 mL, 41,38 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bánh lọc bằng EtOAc (3 x 15 mL) và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-yl)pyridin-2-amin (3 g, hiệu suất 95,1%, 2HCl) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 8: Tổng hợp *tert*-butyl (2-((4-(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-cacbonyl)-2-floro-3-metylphenyl)sulfonyl)etyl)cacbamat

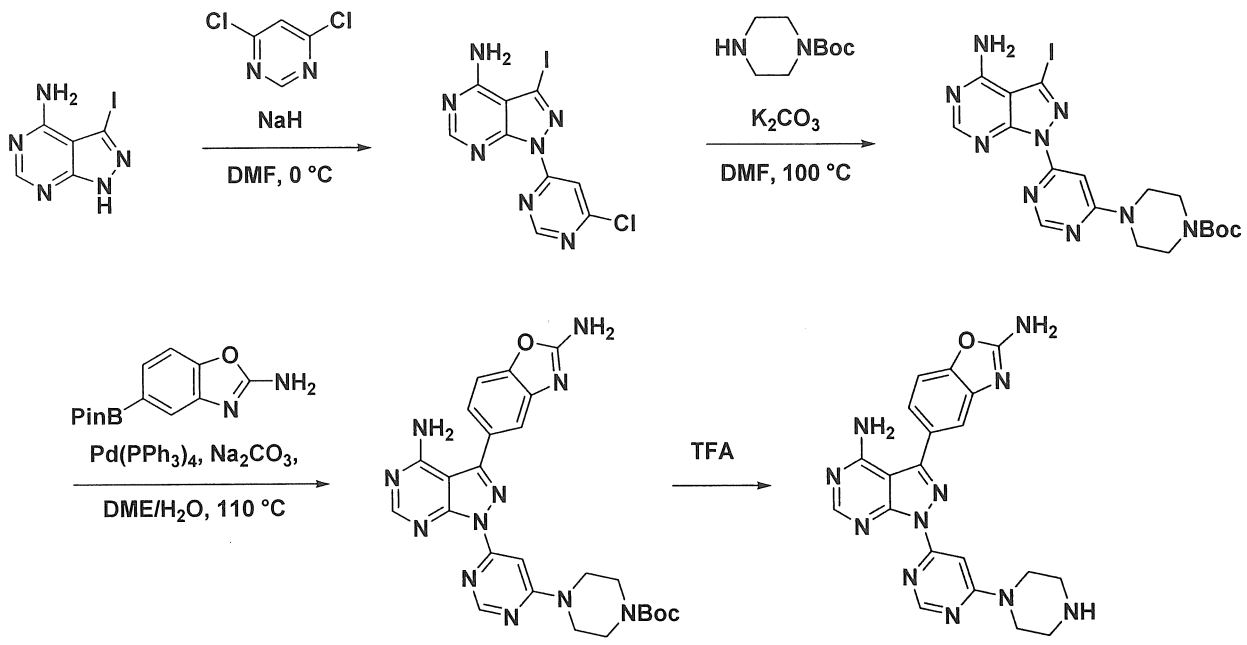
Dung dịch axit 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylbenzoic (690,08 mg, 1,91 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (10 mL) đã được thêm HATU (1,09g, 2,86 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (1,66 mL, 9,55 mmol, 5 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó 5-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-yl)pyridin-2-amin (0,6 g, 1,91 mmol,

1,0 đương lượng, 2HCl) đã được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, lúc đó H_2O (40 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút và kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 10/1 EtOAc/MeOH) để thu được *tert*-butyl (2-((4-(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-cacbonyl)-2-floro-3-metylphenyl)sulfonyl)etyl)cacbamat (0,538 g, hiệu suất 47,4%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{29}H_{33}FN_4O_6S$: 585,22; tìm thấy 585,3.

Bước 9: Tổng hợp (4-((2-aminoetyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylphenyl)(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metanon 2,2,2-trifloroaxetat

Dung dịch *tert*-butyl (2-((4-(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-cacbonyl)-2-floro-3-metylphenyl)sulfonyl)etyl)cacbamat (0,538 g, 920,20 μmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (10,35 mL, 139,74 mmol, 151,85 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn dầu được nghiền nhỏ bằng MeCN (1 mL) và sau đó nhỏ vào MTBE (30 mL) trong 10 phút. Phần nổi phía trên được loại bỏ và sau đó kết tủa được thu thập bằng cách lọc dưới N_2 để tạo ra (4-((2-aminoetyl)sulfonyl)-3-floro-2-metylphenyl)(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metanon 2,2,2-trifloroaxetat (0,50 g, hiệu suất 87,4%) ở dạng rắn màu nâu nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{25}FN_4O_4S$: 485,17; tìm thấy 485,1.

Monome AA. Muối của axit 5-(4-amino-1-(6-(piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp 1-(6-cloropyrimidin-4-yl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Huyền phù của 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (5g, 19,16 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (60 mL) đã được thêm NaH (804,53 mg, 20,11) mmol, 60% trọng lượng, 1,05 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Sau đó, thêm 4,6-dicloropyrimidin vào hỗn hợp phản ứng (3,42 g, 22,99 mmol, 1,2 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được thêm vào H_2O (600 mL). Huyền phù sau đó được lọc để thu được sản phẩm (7,1 g, hiệu suất 99,2%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_9H_5ClIN_7$: 373,94; tìm thấy 373,9.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(6-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch 1-(6-cloropyrimidin-4-yl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (5g, 13,39 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl piperazin-1-cacboxylat (2,99g, 16,06 mmol, 1,2 đương lượng) trong DMF (50 mL) đã được thêm K_2CO_3 (3,70 g, 26,77 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 4 giờ,

sau đó nó được thêm vào H_2O (500 mL). Huyền phù sau đó được lọc để thu được sản phẩm (6,2 g, hiệu suất 88,5%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{18}H_{22}IN_9O_2$: 524,09; tìm thấy 524,2.

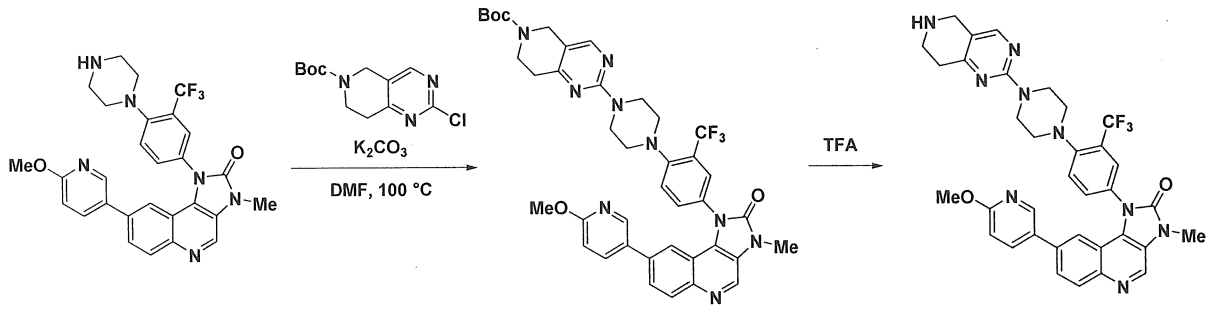
Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(6-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat

Huyền phù hai pha gồm 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (3,08 g, 11,85 mmol, 1,0 đương lượng), *tert*-butyl 4-(6-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (6,2 g, 11,85 mmol, 1,0 đương lượng) và Na_2CO_3 (6,28 g, 59,24 mmol, 5,0 đương lượng) trong H_2O (100 mL) và DME (200 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,37 g, 1,18 mmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 24 giờ và sau đó hỗn hợp này được lọc để tạo thành một chiếc bánh đặc. Chất rắn được thêm vào dioxan (20 mL) và khuấy ở 110°C trong 60 phút, sau đó được lọc để thu được sản phẩm (3,5 g, hiệu suất 55,8%) là chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{25}H_{27}N_{11}O_3$: 530,24; tìm thấy 530,3.

Bước 4: Tổng hợp muối của axit 5-(4-amino-1-(6-(piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic

Dung dịch *tert*-butyl 4-(6-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-cacboxylat (3,5 g, 6,61 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (35 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và chất thô thu được được hòa tan trong MeCN (20 mL) và thêm từng giọt vào MTBE (500 mL). Chất rắn thu được sau đó được lọc để thu được sản phẩm (5,5 g, hiệu suất 91,9%) là chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{19}N_{11}O$: 430,19; tìm thấy 430,1.

Monome AB. Muối của axit 8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-(4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-(trifloromethyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-on trifloroaxetic.



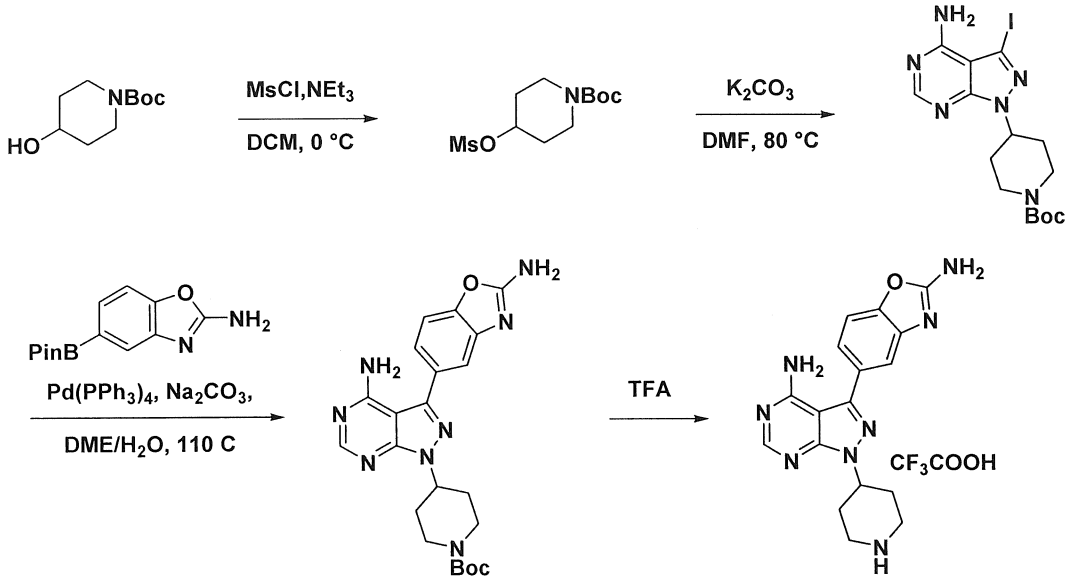
Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-(4-(8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-(trifloromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Hỗn hợp 8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-(piperazin-1-yl)-3-(trifloromethyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-on (0,3g, 561,24 µmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (151,38 mg, 561,24 µmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5 mL) đã được thêm K_2CO_3 (193,92 mg, 1,40 mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 14 giờ, lúc này H_2O (20 mL) được thêm vào. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 40 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (30/1 đến 15/1 DCM/MeOH) để thu được sản phẩm (0,30 g, hiệu suất 69,6%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{40}H_{40}F_3N_9O_4$: 768,33; tìm thấy 768,5.

Bước 2: Tổng hợp 8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-1-(4-(4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-(trifloromethyl)phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-on

Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-(4-(8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-(trifloromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (0,8 g, 1,04 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được cô đặc và phần cặn được hòa tan trong MeCN (5 mL), sau đó thêm từng giọt dung dịch vào MTBE (150 mL). Lọc kết tủa và làm khô chất rắn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm (600 mg, hiệu suất 70,6%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{35}H_{32}F_3N_9O_2$: 668,27; tìm thấy 668,3.

Monome AC. Muối của axit 5-(4-amino-1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 4-hydroxypiperidin-1-cacboxylat (4g, 19,87 mmol, 1,0 đương lượng) và Et_3N (3,87 mL, 27,82 mmol, 1,4 đương lượng) trong DCM (40 mL) được thêm MsCl (2,15 mL, 27,82 mmol, 1,4 đương lượng) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. H_2O (50 mL) được thêm vào và pha nước được chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu

được sản phẩm (5,62 g, hiệu suất thô 101%) là chất rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat

Huyền phù của 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (5 g, 19,16 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-cacboxylat (5,62 g, 20,11 mmol, 1,05 đương lượng) trong DMF (100 mL) đã được thêm K_2CO_3 (5,29g, 38,31 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được thêm vào H_2O (400 mL) ở 0°C. Lọc kết tủa thu được sản phẩm (5,0 g, hiệu suất 58,8%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{15}H_{21}IN_6O_2$: 445,09; tìm thấy 445,1.

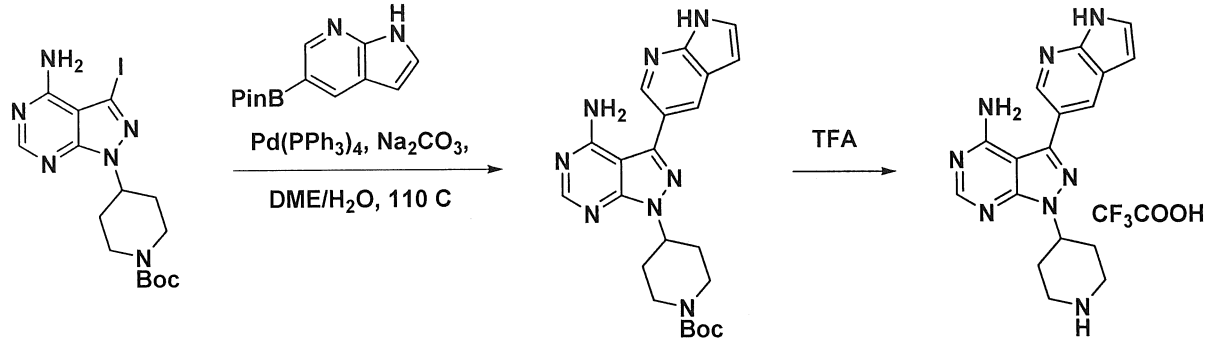
Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat

Huyền phù *tert*-butyl 4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (5g, 11,25 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (3,51g, 13,51 mmol, 1,2 đương lượng) và Na_2CO_3 (5,96 g, 56,27 mmol, 5,0 đương lượng) trong H_2O (50 mL) và DME (100 mL) được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,30 g, 1,13 mmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc. Dịch lọc được phân chia giữa EtOAc (100 mL) và H_2O (100 mL), sau đó lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng EtOAc (30 mL) và lọc để thu được sản phẩm (3,6 g, hiệu suất 71%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{26}N_8O_3$: 451,22; tìm thấy 451,3.

Bước 4: Tổng hợp muối của axit 5-(4-amino-1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic

Dung dịch *tert*-butyl 4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (1,4 g, 3,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch sau phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và chất rắn thô được hòa tan trong MeCN (20 mL). Dung dịch được thêm từng giọt vào MTBE (100 mL) và chất rắn thu được được lọc để thu được sản phẩm (1,6 g, hiệu suất 85,8%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{18}N_8O_3$: 351,17; tìm thấy 351,1.

Monome AD. Muối của axit 1-(piperidin-4-yl)-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(4-amino-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat

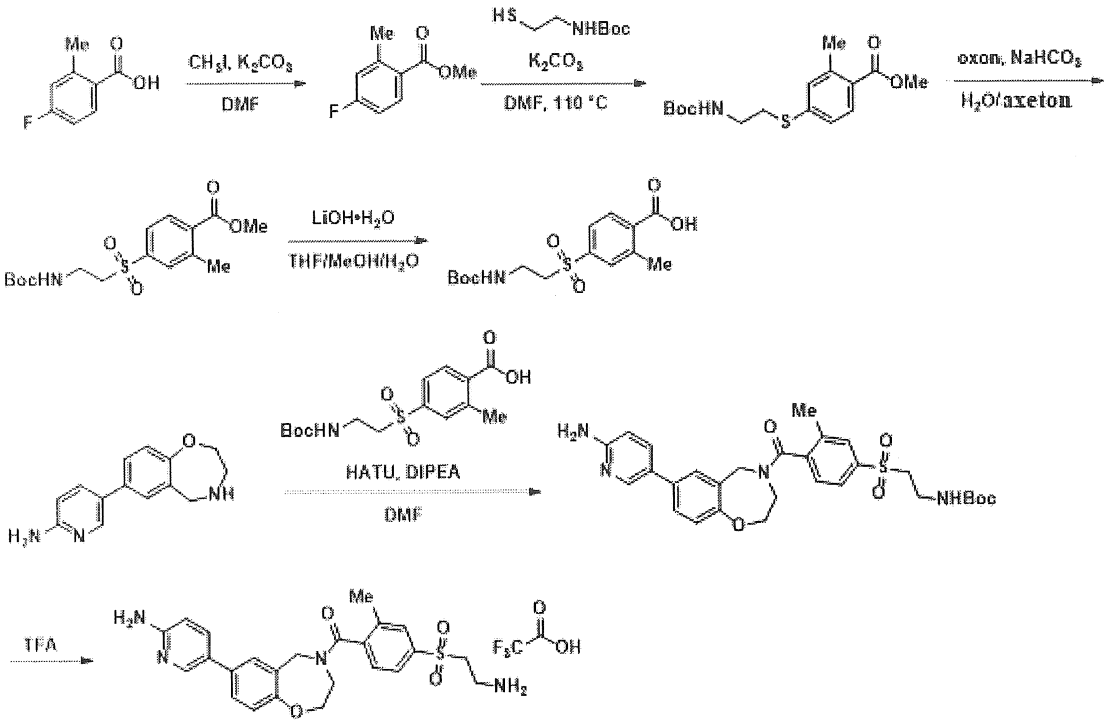
Huyền phù của 5-(4,4,5-trimetyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (857,12 mg, 3,51 mmol, 1,2 đương lượng), *tert*-butyl 4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (1,3 g, 2,93 mmol, 1,0 đương lượng) và Na_2CO_3 (1,55 g, 14,63 mmol, 5,0 đương lượng) trong DME (20 mL) và H_2O (10 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (338,13 mg, 292,62 µmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn

hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc. Dịch lọc được phân chia giữa EtOAc (50 mL) và H_2O (50 mL) và lớp nước được tách ra và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được lọc bằng EtOAc (10 mL), lọc, làm khô bánh rắn dưới áp suất giảm thu được sản phẩm (1,0 g, hiệu suất 78,7%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp muối của axit 1-(piperidin-4-yl)-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trifloroaxetic

Dung dịch *tert*-butyl 4-(4-amino-3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (1,5 g, 3,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch sau phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và phần cặn thô được hòa tan trong MeCN (20 mL). Dung dịch được thêm từng giọt vào MTBE (100 mL) và chất rắn thu được được lọc để thu được sản phẩm (1,19 g, hiệu suất 74,2%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{18}N_8$: 335,18; tìm thấy 335,1.

Monome AE. (4-((2-aminoetyl)sulfonyl)-2-metylphenyl)(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metanon.



Bước 1: Tổng hợp metyl 4-floro-2-metylbenzoat

Dung dịch axit 4-floro-2-metylbenzoic (86 g, 557,94 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (900 mL) đã được thêm K_2CO_3 (231,33 g, 1,67 mol, 3,0 đương lượng) và iodometan (79,19 g, 557,94 mmol, 34,73 mL, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch metyl 4-floro-2-metylbenzoat trong DMF (900 mL) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)thio)-2-metylbenzoat

Dung dịch metyl 4-floro-2-metylbenzoat (93,8 g, 557,94 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (900 mL) đã được thêm *tert*-butyl (2-mecaptoetyl)cacbamat (98,91 g, 557,97 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (154,23 g, 1,12 mol, 2,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở 110°C trong 12 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và thêm vào H_2O (1000 mL). Lớp nước sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 600 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0

→ 25% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (144 g, hiệu suất 79%).

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-2-metylbenzoat

Cho hai mẻ riêng biệt chứa dung dịch metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)thio)-2-metylbenzoat (72 g, 221,25 mmol, 1,0 đương lượng), NaOH (2 M, 110,6 mL, 1,0 đương lượng), và $NaHCO_3$ (55,76 g, 663,75 mmol, 3,0 đương lượng) trong axeton (750 mL) được thêm kali peroxymonosulfat (284,28 g, 462,41 mmol, 2,1 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, tại thời điểm đó hai mẻ được kết hợp và sau đó hỗn hợp được axit hóa đến độ pH bằng 5 bằng cách thêm HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 1500 mL) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 500 mL), làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 25% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (120 g, hiệu suất 76%).

Bước 4: Tổng hợp axit 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-2-metylbenzoic

Dung dịch metyl 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-2-metylbenzoat (35 g, 97,92 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (200 mL), MeOH (100 mL) và H_2O (100 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (12,33 g, 293,77 mmol, 3,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và MeOH. Pha nước được trung hòa bằng HCl 0,5N và kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc. Bánh rắn được rửa bằng H_2O (3 x 20 mL) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (25 g, hiệu suất 74%).

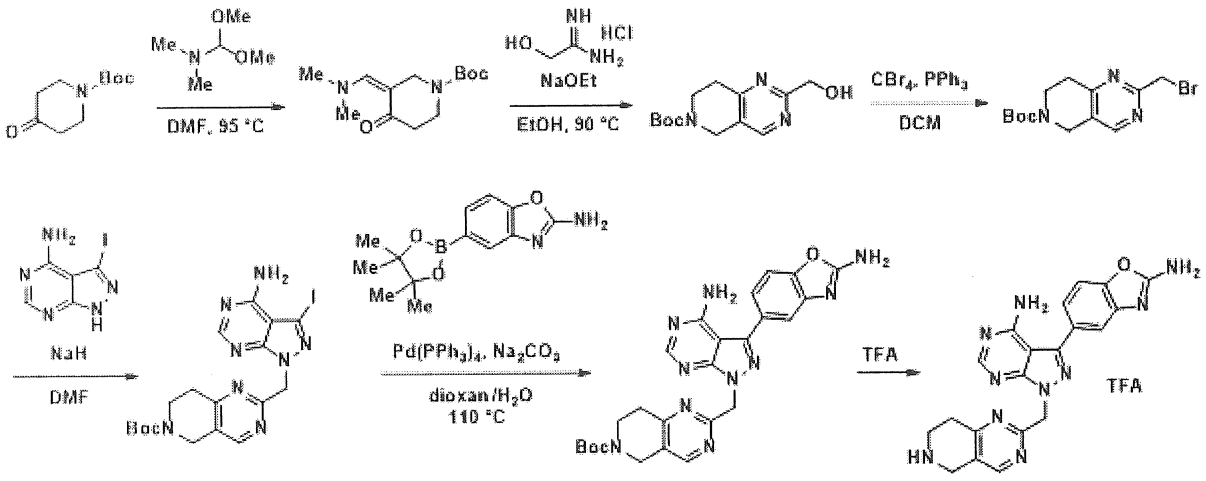
Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl (2-((4-(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-cacbonyl)-3-metylphenyl)sulfonyl)etyl)cacbamat

Dung dịch axit 4-((2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)etyl)sulfonyl)-2-metylbenzoic (9,7 g, 28,25 mmol, 1,0 đương lượng) và 5-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-yl)pyridin-2-amin (8,88 g, 28,25 mmol, 1,0 đương lượng, 2HCl) trong DMF (120 mL) đã được thêm HATU (16,11 g, 42,37 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (18,25 g, 141,24 mmol, 24,60 mL, 5,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O (1000 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút và kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được lọc bằng EtOAc (100 mL), và bánh rắn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (14 g, hiệu suất 87%).

Bước 6: Tổng hợp (4-((2-aminoetyl)sulfonyl)-2-metylphenyl)(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl)metanon

Dung dịch *tert*-butyl (2-((4-(7-(6-aminopyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4-cacbonyl)-3-metylphenyl)sulfonyl)etyl)cacbamat (19 g, 33,53 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng MeCN (30 mL) và sau đó nhỏ vào MTBE (600 mL) và khuấy trong 20 phút. Huyền phù được lọc và chất rắn thu được được hòa tan trong MeCN (30 mL) và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (24 g, muối TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{26}N_4O_4S$: 467,18; tìm thấy 467,1.

Monome AF. 5-(4-amino-1-((5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin.



Bước 1: Tổng hợp (*Z*)-*tert*-butyl 3-((dimetylamino)metylen)-4-oxopiperidin-1-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-cacboxylat (15 g, 75,28 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,1-dimetoxy-*N,N*-dimetylmetanamin (11,00 mL, 82,81 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (105 mL) được khuấy ở 95°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (30 mL) và rửa bằng nước muối (3 x 30 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (50 mL), và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (10,1 g, hiệu suất 53%).

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch NaOEt (1,98 g, 29,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (70 mL) được thêm (*Z*)-*tert*-butyl 3-((dimetylamino)metylen)-4-oxopiperidin-1-cacboxylat (7,4 g, 29,10 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-hydroxyaxetimidamit hydroclorua (3,54 g, 32,01 mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 90°C trong 12 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia bằng EtOAc (40 mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL) và các pha

hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (25% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (7,24 g, hiệu suất 94%).

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(bromometyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (6,24 g, 23,52 mmol, 1,0 đương lượng) và PPh_3 (12,34 g, 47,04 mmol, 2,0 đương lượng) trong DCM (140 mL) được thêm CBr_4 (14,82 g, 44,69 mmol, 1,9 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được phân chia giữa EtOAc (20 mL) và H_2O (20 mL), pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (14% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (3,6 g, hiệu suất 47%).

Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl 2-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (1,59 g, 6,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15 mL) đã được thêm NaH (243,73 mg, 6,09 mmol, 60% trọng lượng, 1,0 đương lượng) ở 0°C. Hỗn dịch được khuấy trong 30 phút và sau đó *tert*-butyl 2-(bromometyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (2,2 g, 6,70 mmol, 1,1 đương lượng) được thêm vào . Đun nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được đổ vào H_2O ở 0°C và kết tủa được thu bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (2,5 g, hiệu suất 66%).

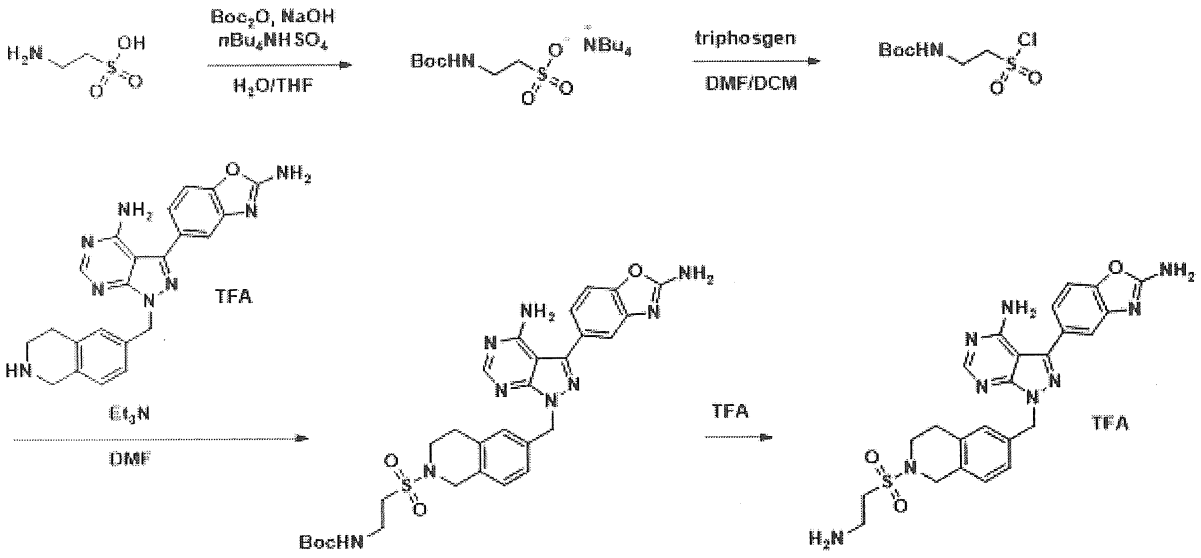
Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl 2-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 2-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (4,55 g, 8,95 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (2,79 g, 10,74 mmol, 1,2 đương lượng) và Na_2CO_3 (4,74 g, 44,76 mmol, 5,0 đương lượng) trong dioxan (70 mL) và H_2O (35 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,03 g, 895,11 µmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 110°C trong 3 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và đổ vào H_2O ở 0°C. Kết tủa được lọc, và làm khô bánh rắn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa bằng EtOAc (50 mL) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (3,14 g, hiệu suất 68%).

Bước 6: Tổng hợp 5-(4-amino-1-((5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

Dung dịch *tert*-butyl 2-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (3,14 g, 6,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được thêm vào hòa tan trong MeCN (7 mL) và thêm vào MTBE (700 mL). Kết tủa được thu bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (4,25 g, hiệu suất 92%, 3 TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{18}N_{10}O$: 415,18; tìm thấy 415,1.

Monome AG. 5-(4-amino-1-((2-((2-aminoetyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin.



Bước 1: Tổng hợp muối *N*-Boc taurin tetrabutylamoni

Dung dịch axit 2-aminoetansulfonic (10,00 mL, 79,91 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (60 mL) và dung dịch NaOH (2 M, 40 mL, 1,0 đương lượng) Boc_2O (18,31 g, 83,90 mmol, 1,05 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL). Pha nước được pha loãng với H_2O (450 mL), xử lý bằng $LiOH•H_2O$ (3,35 g, 79,83 mmol, 1,0 đương lượng) và nBu_4NHSO_4 (27,13 g 79,90 mmol, 1,0 đương lượng) và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết xuất bằng DCM (3 x 80 mL), và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (34,26 g, hiệu suất 91%).

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl (2-(clorosulfonyl)etyl)cacbamat

Dung dịch muối *N*-Boc taurin tetrabutylamoni (4,7 g, 10,05 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (42 mL) đã được thêm DMF (77,32 µL, 1,00 mmol, 0,1 đương lượng) sau đó là dung dịch triphosgen (0,5 M, 8,04 mL, 0,4 đương lượng) trong DCM ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Dung dịch *tert*-butyl (2-(clorosulfonyl)etyl)cacbamat (2,45 g, thô) trong DCM được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

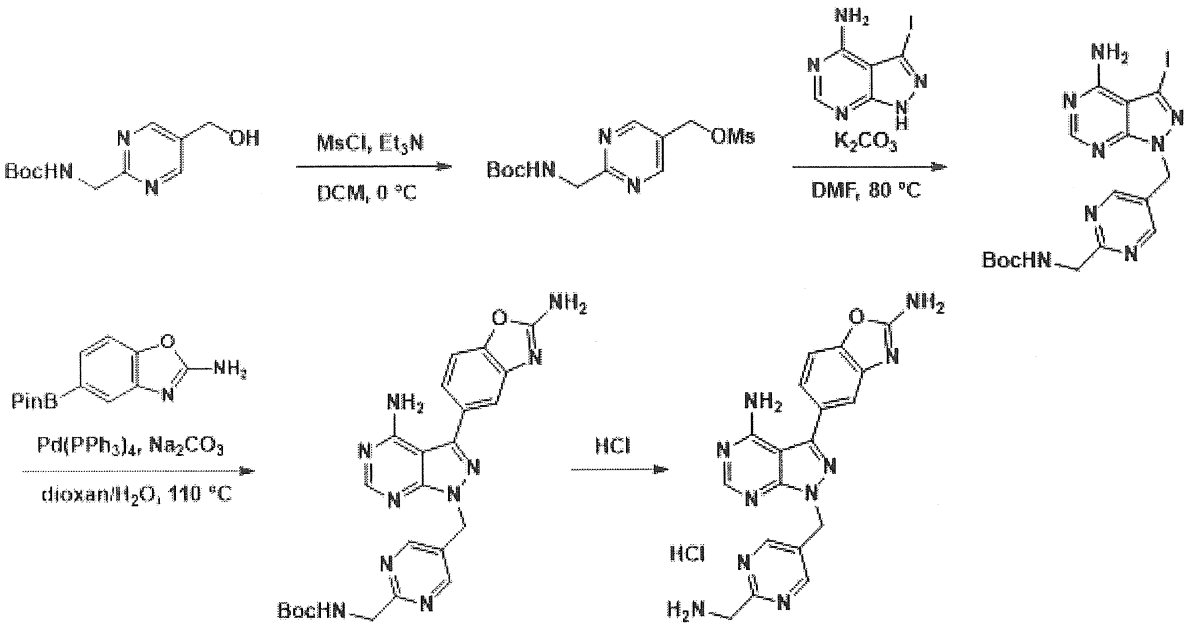
Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl (2-((6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonyl)etyl)cacbamat

Dung dịch 5-(4-amino-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (6,04 g, 9,44 mmol, 1,0 đương lượng, 2TFA) trong DMF (40 mL) được thêm Et_3N (7,88 mL, 56,63 mmol, 6,0 đương lượng). Dung dịch *tert*-butyl (2-(clorosulfonyl)etyl)cacbamat trong DCM (42 mL) ở 0°C được thêm vào. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ DCM và dung dịch thu được được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (15 → 45% MeCN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (5,8 g, hiệu suất 83%, TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{29}H_{33}N_9O_5S$: 620,24; tìm thấy 620,3.

Bước 4: Tổng hợp 5-(4-amino-1-((2-((2-aminoetyl)sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

Dung dịch *tert*-butyl (2-((6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonyl)etyl)cacbamat (5,8 g, 9,36 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (48 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong MeCN (30 mL) và được thêm từng giọt vào MTBE (200 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút và lọc, bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (3,6 g, hiệu suất 62%, 2,2 TFA). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{25}N_9O_3S$: 520,19; tìm thấy 520,1.

Monome AH. tert-butyl ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)metyl)cacbamat.



Bước 1: Tổng hợp (2-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-5-yl)metyl metansulfonat

Dung dịch *tert*-butyl ((5-(hydroxymetyl)pyrimidin-2-yl)metyl)cacbamat (4,2 g, 17,55 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (42 mL) ở 0°C đã được thêm Et_3N (7,33 mL, 52,66 mmol, 3,0 đương lượng) tiếp theo là MsCl (2,41 g, 21,06 mmol, 1,63 mL, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và sau đó thêm H_2O (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (5 x 10 mL) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (5,5 g, hiệu suất 98,7%) là một chất rắn không màu.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl ((5-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch của (2-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-5-yl)metyl metansulfonat (5,47 g, 17,24 mmol, 1,2 đương lượng) và 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (3,75 g, 14,37 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (55 mL) ở nhiệt độ phòng đã được thêm K_2CO_3 (5,96 g, 43,10 mmol, 3 đương lượng). Hỗn hợp

được khuấy ở 80°C trong 5 giờ, tại thời điểm này, H_2O (100 mL) và nước muối (20 mL) được đổ vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch được chiết bằng EtOAc (10 x 30 mL) và pha hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 30% EtOAc/MeOH) thu được sản phẩm mong muốn (2 g, hiệu suất 28,9%) là chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)metyl)cacbamat

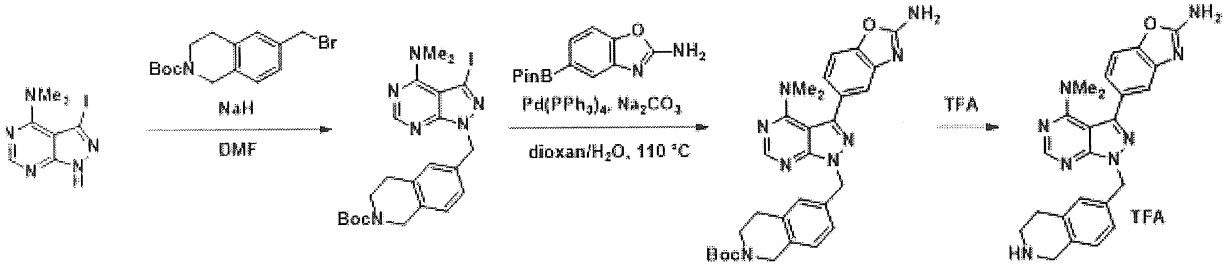
Dung dịch *tert*-butyl ((5-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)metyl)cacbamat (2 g, 4,15 mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2-amin (1,13 g, 4,35 mmol, 1,05 đương lượng) và Na_2CO_3 (688,39 mg, 8,29 mmol, 2,0 đương lượng) trong dioxan (20 mL) và H_2O (10 mL) đã được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (479,21 mg, 414,70 µmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 1 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc, và bánh đặc được rửa bằng MeOH (3 x 10 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH và sau đó thêm từng giọt vào H_2O (50 mL). Huyền phù thu được được lọc, và rửa bánh lọc bằng H_2O (3 x 10 mL). Bánh rắn được khuấy trong MeOH (20 mL) trong 30 phút. Huyền phù thu được được lọc, và rửa bánh lọc bằng MeOH (3 x 8 mL). Bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (1,03 g, hiệu suất 48,9%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{23}H_{24}N_{10}O_3$: 489,21; tìm thấy 489,2.

Bước 4: Tổng hợp 5-(4-amino-1-{[2-(aminometyl)pyrimidin-5-yl]metyl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1,3-benzoxazol-2-amin

Tert-butyl ((5-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)metyl)cacbamat (100 mg, 0,205 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào HCl đặc (850 µL, 10,2 mmol, 50 đương lượng). Phản

ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó được đổ vào axeton (3 mL). Kết tủa thu được được lọc, rửa bằng axeton và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (80 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{18}H_{16}N_{10}O$: 389,16; tìm thấy 389,0.

Monome AI. Muối của axit 5-(4-(dimetylamino)-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin trifloroaxetic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((4-(dimetylamino)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Dung dịch 3-iodo-*N*,*N*-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (3,6 g, 12,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (36 mL) ở 0°C đã được thêm NaH (523,00 mg, 13,08 mmol, 60% trọng lượng, 1,05 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Sau đó, thêm vào hỗn hợp phản ứng một dung dịch *tert*-butyl 6-(bromometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (4,47g, 13,70 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (18 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được thêm vào H_2O lạnh (200 mL) và khuấy trong 30 phút. Kết tủa thu được được thu bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn (6 g, hiệu suất 71,9%) là chất rắn màu trắng.

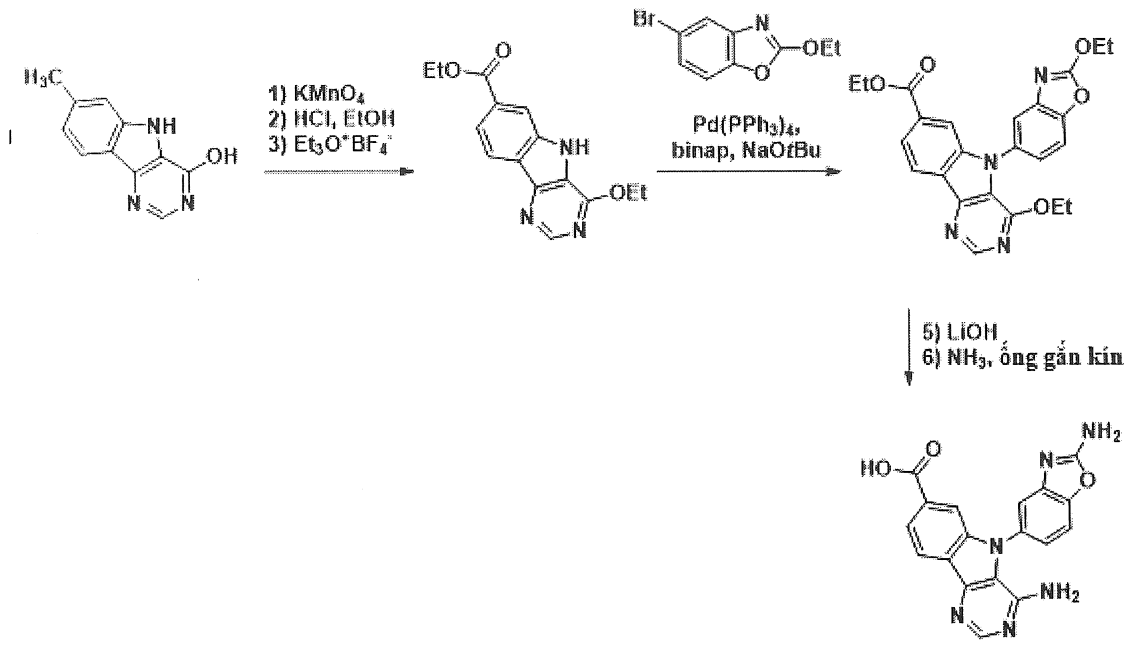
Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 6-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 6-((4-(dimetylamino)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (2 g, 2,96 mmol, 1,0 đương lượng) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (922,81 mg, 3,55 mmol, 1,2 đương lượng) trong dioxan (24 mL) và H_2O (12 mL) được thêm vào Na_2CO_3 (1,57 g, 14,78 mmol, 5,0 đương lượng) và $Pd(PPh_3)_4$ (341,66 mg, 295,66 µmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O lạnh (200 mL) và khuấy trong 30 phút. Kết tủa thu được được thu bằng cách lọc. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (5 → 100% ete dầu mỏ/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (1,2 g, hiệu suất 72,3%) là chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp 5-(4-(dimetylamino)-1-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-aminn

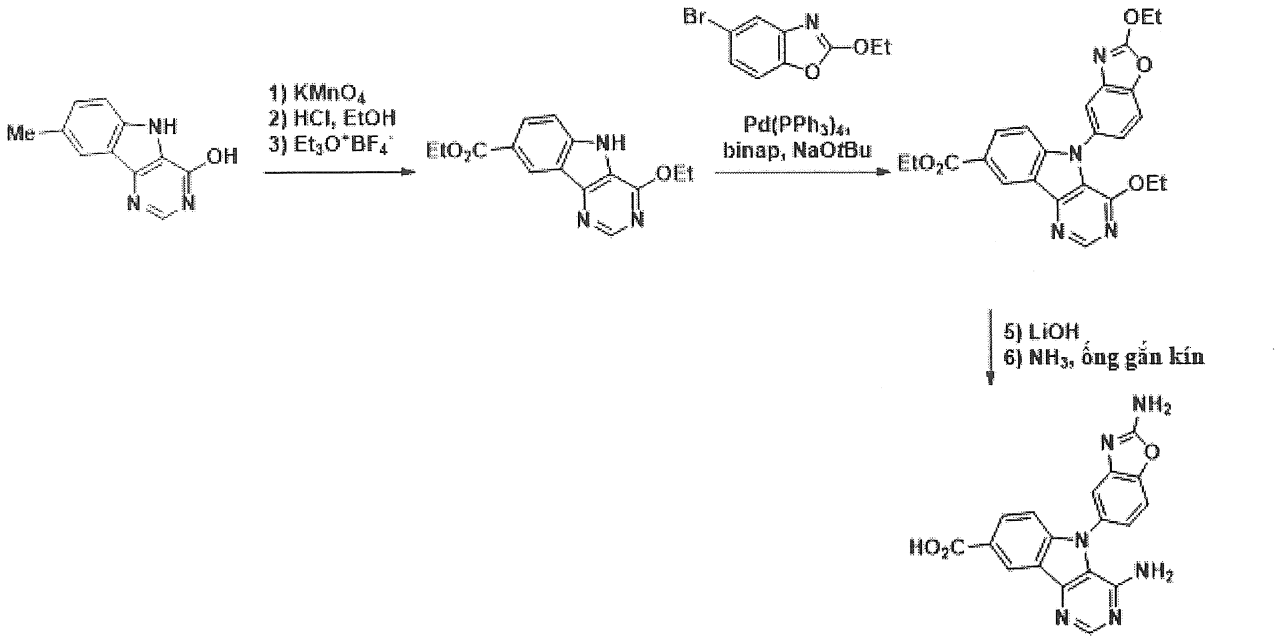
Dung dịch *tert*-butyl 6-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-4-(dimetylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat (1,7 g, 3,14 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được thêm vào MeCN (10 mL) và thêm từng giọt dung dịch vào MTBE (200 mL). Chất rắn thu được được hòa tan trong MeCN (30 mL) và dung dịch được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (1,67 g, hiệu suất 92,9%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{24}N_8O$: 441,22; tìm thấy 441,2.

monome AJ. Axit 4-amino-5-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-5H-pyrimido[5,4-b]indol-7-cacboxylic.



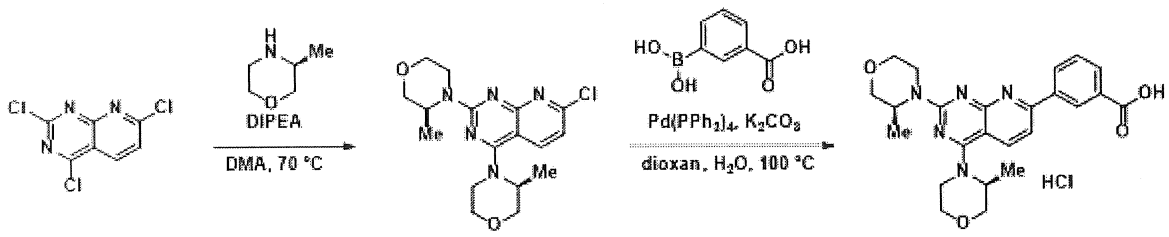
Monome này có thể được điều chế từ 7-metyl-5H-pyrimido[5,4-b]indol-4-ol bằng cách oxy hóa benzylic thành axit cacboxylic, chuyển đổi thành etyl este, tiếp theo là O-etyl hóa với trietyloxoni tetrafloroboroat. Quá trình aryl hóa qua trung gian paladi, tiếp theo là thủy phân este và cuối cùng là quá trình thủy phân amoniac tạo ra monome.

Monome AK. Axit 4-amino-5-(2-aminobenzo[d]oxazo-5-yl)-5H-pyrimido[5,4-b]indol-8-cacboxylic.



Monome này có thể được điều chế theo một lộ trình tương tự như để điều chế Monome trước đó, nhưng sử dụng nguyên liệu ban đầu là đồng phân từ 8-metyl-5H-pyrimido[5,4-b]indol-4-ol. Quá trình oxy hóa benzylic thành axit cacboxylic, chuyển thành etyl este, tiếp theo là quá trình chuyển hóa O-etyl hóa với trietyloxoni tetrafloroboroat và aryl hóa qua trung gian paladi, tiếp theo là thủy phân este và cuối cùng là quá trình thủy phân amoniac tạo ra monome.

Monome AL. Axit 3-(2,4-bis((S)-3-metylmocpholino)-4a,8a-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)benzoic.



Bước 1: Tổng hợp (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metylmocpholin-4-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]3-metyl-mocpholin

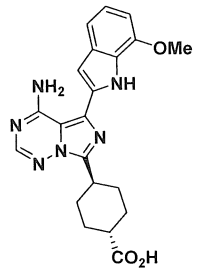
Dung dịch 2,4,7-tricloropyrido[2,3-d]pyrimidin (4,0 g, 17,06 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMA (10 mL) (3*S*)-3-metylmocpholin (4,31 g, 42,65 mmol, 2,5 đương lượng) và DIPEA (5,51 g, 42,65 mmol, 7,43 mL, 2,5 đương lượng). Dung dịch sau phản ứng được đun nóng đến 70°C trong 48 giờ. Hỗn dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, đổ vào H_2O lạnh (50 mL) để kết tủa ra chất rắn. Chất rắn được lọc và tráng bánh lọc bằng H_2O, và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (0 → 100% ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metylmocpholin-4-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]3-metyl-mocpholin (3,5 g, hiệu suất 56,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{22}ClN_5O_2$: 364,15; tìm thấy 364,2.

Bước 2: Tổng hợp axit 3-[2,4-bis[(3S)-3-metylmocpholin-4-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]benzoic

Cho dung dịch của (3*S*)-4-[7-cloro-2-[(3*S*)-3-metylmocpholin-4-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3-metyl-mocpholin (2g, 5,50 mmol, 1,0 đương lượng) và axit 3-boronobenzoic (1,09 g, 6,60 mmol, 1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (40 mL) được thêm vào dung dịch K_2CO_3 (911,65 mg, 6,60 mmol, 1,2 đương lượng) trong H_2O (4 mL), tiếp theo là $Pd(PPh_3)_4$ (317,60 mg, 274,85 µmol, 0,05 đương lượng). Dung dịch được khử khí trong 10 phút và nạp lại bằng N_2, sau đó hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 100°C dưới N_2 trong 5 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc. Dịch lọc được axit hóa bằng HCl (2N) đến độ pH bằng 3, và lớp nước được rửa bằng EtOAc (3 x 20 mL). Pha nước được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo cặn, được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (50% → 100% ete dầu hỏa/EtOAc) để tạo ra axit 3-[2,4-bis[(3*S*)-3-metylmocpholin-4-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]benzoic hydroclorua (2,5 g, hiệu suất 89,9%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{27}N_5O_4$: 450,21; tìm thấy 450,2.

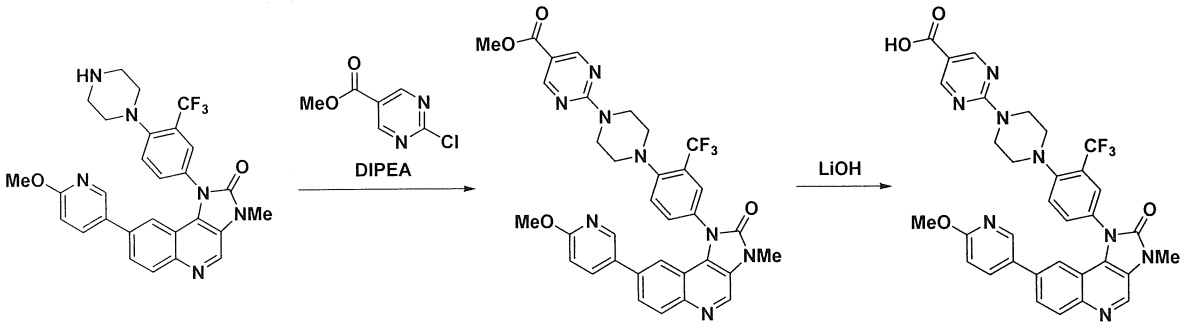
Tài liệu tham khảo để điều chế monome này: Menear, K.; Smith, G.C.M .; Malagu, K.; Duggan, H.M.E.; Martin, N.M.B.; Leroux, F.G.M. 2012. Các dẫn xuất pyrido-, pyrazo- và pyrimido-pyrimidin làm chất ức chế mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú. US8101602. Kudos Pharmaceuticals, Ltd, được kết hợp toàn bộ bằng cách tham chiếu.

Monome AM. Axit (1r,4r)-4-[4-amino-5-(7-metoxy-1H-indol-2-yl)imidazo[4,3-f][1,2,4]triazin-7-yl]xyclohexan-1-cacboxylic



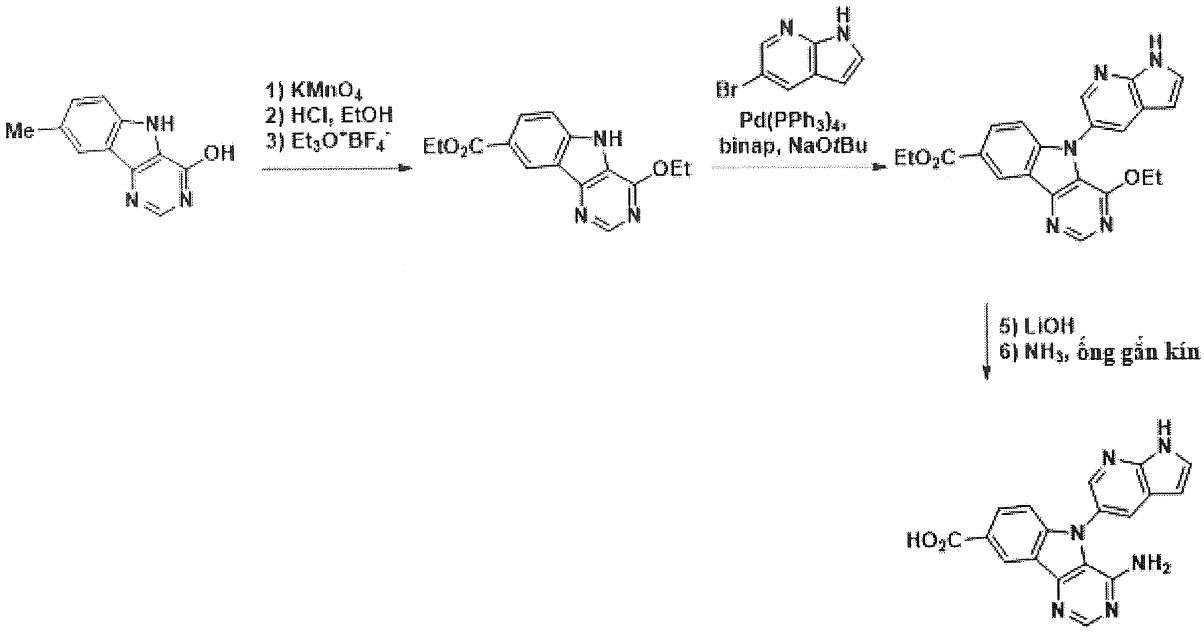
Monome này, còn được gọi là OSI-027 (CAS # = 936890-98-1), là một hợp chất có sẵn trên thị trường. Tại thời điểm đơn sáng chế này được chuẩn bị, nó đã có sẵn để mua từ một số nhà cung cấp.

Monome AN. Axit 2-(4-(4-(8-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-(trifloromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Việc điều chế monome này được tiến hành bằng phản ứng BGT226 với metyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat, sau đó là thủy phân este, để tạo ra monome có tên này.

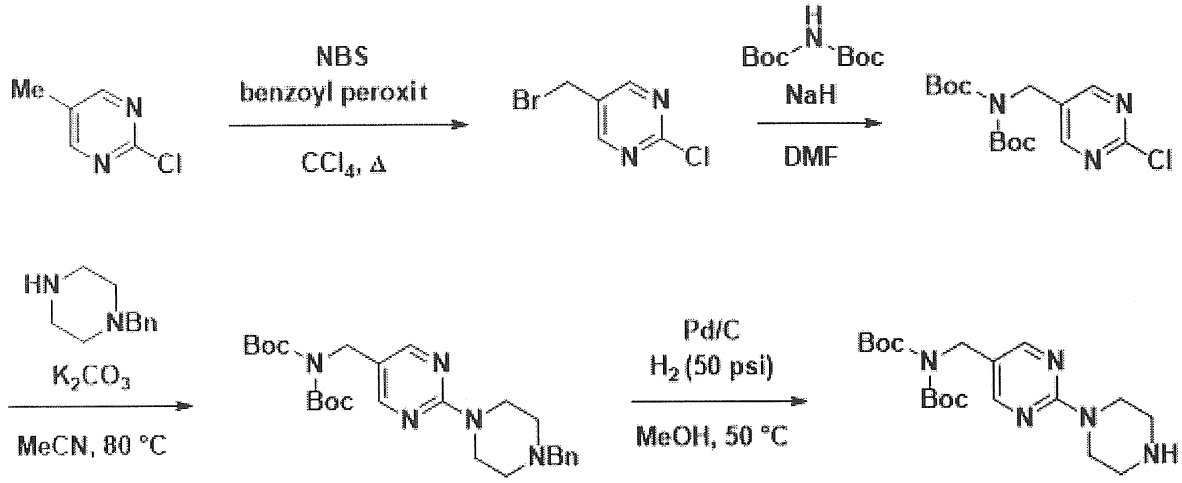
Monome AO. Axit 4-amino-5-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-5H-pyrimido[5,4-b]indol-8-cacboxylic.



Monome này có thể được điều chế từ 7-metyl-5H-pyrimido[5,4-b]indol-4-ol bằng cách oxy hóa benzylic thành axit cacboxylic, chuyển đổi thành etyl este, tiếp theo là O-etyl hóa với trietyloxoni tetrafloroboroat. Quá trình aryl hóa qua trung gian paladi tiếp theo là thủy phân este và cuối cùng là quá trình thủy phân amoniac cung cấp monome.

Điều chế trước và sau trình liên kết

Chất tạo khối A. tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-{[2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]metyl}cacbamat.



Bước 1: Tổng hợp 5-(bromometyl)-2-cloropyrimidin

Dung dịch 2-cloro-5-metylpyrimidin (92 g, 715,62 mmol, 1,0 đương lượng) trong CCl_4 (1000 mL) được thêm vào NBS (178,31 g, 1,00 mol, 1,4 đương lượng) và benzoyl peroxit (3,47 g, 14,31 mmol, 0,02 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 76°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bánh rắn bằng DCM (150 mL). Dung dịch thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (70,8 g, hiệu suất thô 47,7%) là dầu màu vàng, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_5H_4BrClN_2$: 206,93; tìm thấy 206,9.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonylcacbamat (36,89 g, 169,79 mmol, 0,74 đương lượng) trong DMF (750 mL) đã được thêm NaH (6,88 g, 172,09 mmol, 60% trọng lượng, 0,75 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Sau đó, 5-(bromometyl)-2-cloro-pyrimidin(47,6 g, 229,45 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong

15,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào H_2O (1600 mL) và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (70 g, thô) là chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

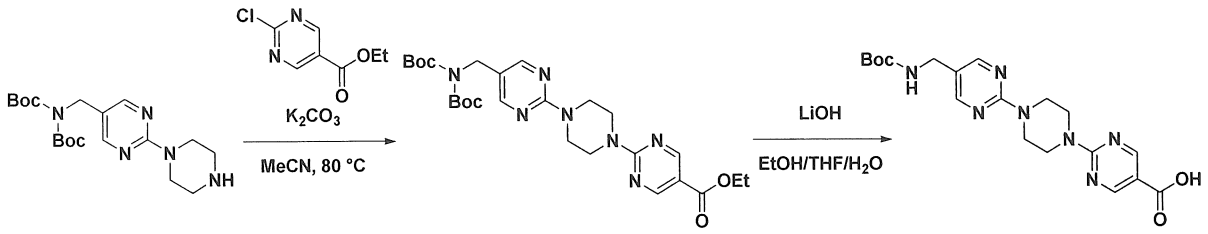
Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[(2-piperazin-1-ylpyrimidin-5- yl)metyl]cacbamat

Dung dịch 1-benzylpiperazin (30,44 g, 122,16 mmol, 1,0 đương lượng, 2HCl) trong MeCN (550 mL) được thêm vào *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (42 g, 122,16 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (84,42 g, 610,81 mmol, 5,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 61 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng EtOAc (150 mL) và hỗn hợp được lọc. Dung dịch thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (45 g, hiệu suất 74%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[(2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)metyl]cacbamatt

Dung dịch *tert*-butyl N-[[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]metyl]-N-*tert*-butoxycacbonyl-cacbamat (24 g, 49,63 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (600 mL) đã được thêm Pd/C (24g, 47,56 mmol, 10% trọng lượng, 1,0 đương lượng) dưới argon. Hỗn hợp được khử khí dưới áp suất giảm và được khử bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy dưới H_2 (50 psi) ở 50°C trong 19 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, lọc, và rửa bánh lọc bằng MeOH (500 mL). Dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 EtOAc/MeOH) để thu được sản phẩm (25,5 g, hiệu suất 68%) là chất rắn màu trắng.

Chất tạo khối B. Axit 2-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp etyl 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

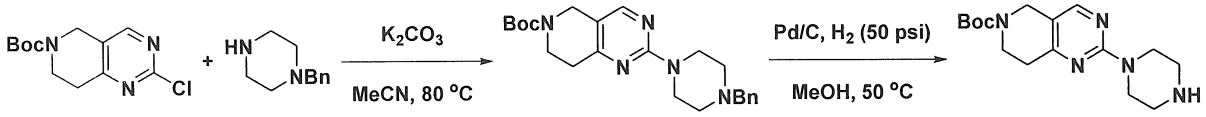
Dung dịch etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (2,37 g, 12,71 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (5 g, 12,71 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (80 mL) được thêm K_2CO_3 (5,27 g, 38,12 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào H_2O (200 mL) và huyền phù được lọc. Dịch lọc được rửa bằng H_2O (80 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (6,1 g, hiệu suất 87%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp axit 2-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (5 g, 9,20 mmol, 1,0 đương lượng) trong H_2O (50 mL), EtOH (15 mL) và THF (50 mL) được thêm vào LiOH•H_2O (1,54 g, 36,79 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc để loại bỏ THF và EtOH và sau đó hỗn hợp được pha loãng với H_2O (55 mL) và được axit hóa (pH = 3) bằng HCl trong nước (1 N). Hỗn

hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng H_2O (36 mL). Bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (2,7 g, 69,3%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{19}H_{25}N_7O_4$: 416,21; tìm thấy 416,1.

Chất tạo khối C. tert-butyl 2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

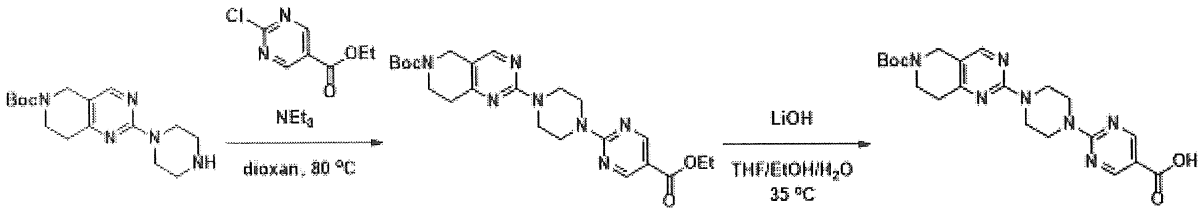
Dung dịch tan *tert*-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat(15 g, 55,61 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (150 mL) đã được thêm 1-benzylpiperazin (11,76 g, 66,73 mmol, 1,2 đương lượng) và K_2CO_3 (46,12 g, 333,67 mmol, 6,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 27 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (20,2 g, hiệu suất 80%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{23}H_{31}N_5O_2$: 410,26; tìm thấy 410,1.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (8 g, 19,53 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (200 mL) được thêm Pd/C (8 g, 19,53 mmol, 10% trọng lượng, 1,0 đương lượng) dưới argon. Hỗn hợp được khử khí và khử bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy dưới H_2 (50 psi) ở 50°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được lọc qua đệm Celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH (150 mL). Dung

dịch thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa bằng ete dầu mỏ (60 mL) để thu được sản phẩm (9,25 g, hiệu suất 72%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{16}H_{25}N_5O_2$: 320,21; tìm thấy 320,2.

Chất tạo khối D. Axit 2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

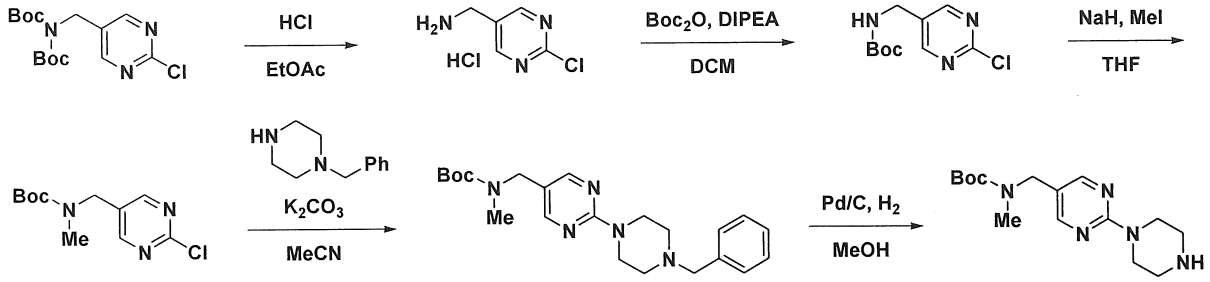
Dung dịch etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (4,09 g, 21,92 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (80 mL) đã được thêm *tert*-butyl 2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (7 g, 21,92 mmol, 1,0 đương lượng) và Et_3N (9,15 mL, 65,75 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 64 giờ. Dung dịch được đổ vào H_2O (200 mL) và sau đó hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng H_2O (100 mL) sau đó là ete dầu hỏa (60 mL). Bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (10,1 g, hiệu suất 92%) là chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{23}H_{31}N_7O_4$: 470,25; tìm thấy 470,4.

Bước 2: Tổng hợp axit 2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (6,0 g, 12,78 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (40 mL), EtOH (20 mL) và H_2O (40 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (1,07 g, 25,56 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

ở 35°C trong 15 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng với H_2O (500 mL) và được điều chỉnh đến độ pH bằng 3 bằng HCl trong nước (1 N). Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng H_2O (80 mL) sau đó bằng ete dầu hỏa (80 mL). Bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (3,8 g, hiệu suất 65%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{21}H_{27}N_7O_4$: 442,22; tìm thấy 442,3.

Chất tạo khối E. tert-butyl metyl((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat.



Bước 1: Tổng hợp (2-cloropyrimidin-5-yl)metanamin

Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (28 g, 81,44 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (30 mL) được thêm HCl trong EtOAc (260 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bánh lọc bằng EtOAc (100 mL). Bánh rắn được làm khô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm (14,3 g, hiệu suất 96,6%, HCl) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl ((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch (2-cloropyrimidin-5-yl)metanamin (13 g, 72,21 mmol, 1,0 đương lượng, HCl) trong DCM (130 mL) đã được thêm DIPEA (20,41 mL, 144,42 mmol, 1,8 đương lượng) và Boc_2O (16,59 mL, 72,21 mmol, 1,0 đương lượng), sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thêm vào

H_2O (100 mL) và sau đó lớp nước được tách và chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Sau đó, pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH_4Cl bão hoà (2 x 200 mL) và nước muối (2 x 200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 1/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (12 g, hiệu suất 68,2%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl ((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)(metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl ((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (11 g, 45,14 mmol, 1,0 đương lượng) và MeI (14,05 mL, 225,70 mmol, 5,0 đương lượng) trong THF (150 mL) được thêm NaH (1,99 g, 49,65 mmol, 60% trọng lượng, 1,1 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 3 giờ và sau đó phản ứng được dập tắt bằng H_2O (100 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 150 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 3/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (9 g, hiệu suất 77,4%) là chất rắn màu trắng.

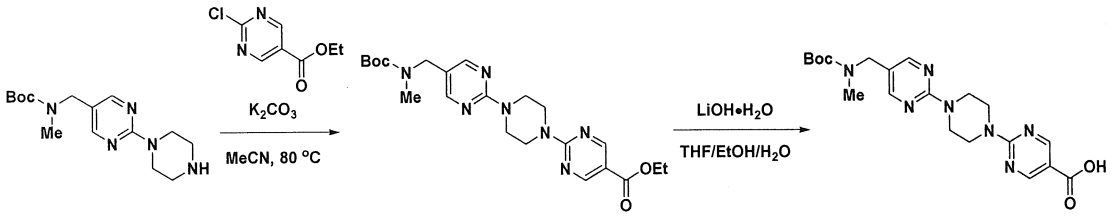
Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl ((2-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)(metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl ((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)(metyl)cacbamat (9 g, 34,92 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (90 mL) đã được thêm 1-benzylpiperazin (8,70 g, 34,92 mmol, 1,0 đương lượng, 2HCl) và K_2CO_3 (24,13 g, 174,61 mmol, 5,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 20 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 1/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (12 g, hiệu suất 86,4%) là dầu màu vàng.

Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl metyl((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl ((2-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)(metyl)cacbamat (12 g, 30,19 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (120 mL) đã được thêm Pd/C (2 g, 10% trọng lượng). Huyền phù được khử khí và làm sạch bằng H_2 và sau đó hỗn hợp được khuấy dưới H_2 (15 psi) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel 1/0 đến 1/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để tạo ra vật liệu bán tinh khiết (9 g) ở dạng dầu màu vàng. Ete dầu mỏ được thêm vào cặn và dung dịch được khuấy ở -60°C cho đến khi xuất hiện chất rắn. Huyền phù được lọc và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (4,07 g, hiệu suất 55,6%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{15}H_{25}N_5O_2$: 308,21; tìm thấy 308,1.

Chất tạo khối F. Axit 2-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp etyl 2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)(metyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

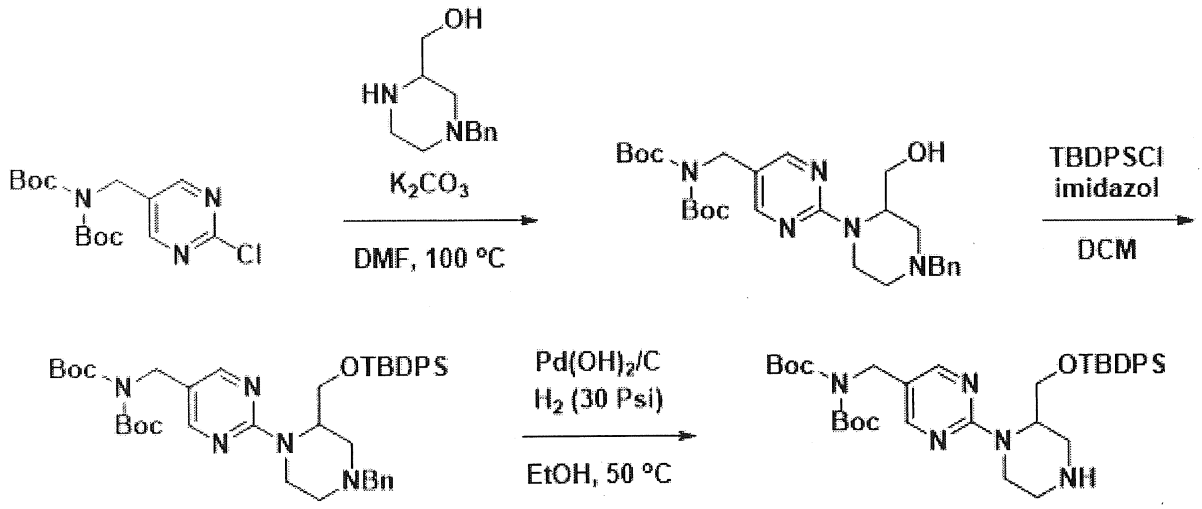
Hỗn hợp *tert*-butyl metyl((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (4,3 g, 13,99 mmol, 1,0 đương lượng) và etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (2,87 g, 15,39 mmol, 1,1 đương lượng) trong MeCN (20 mL) đã được thêm K_2CO_3 (3,87 g, 27,98 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc. Dịch lọc được

cô đặc dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 1/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (4,7 g, hiệu suất 71,3%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp axit 2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)(metyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)(metyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (6 g, 13,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (100 mL), EtOH (30 mL), và H_2O (30 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (1,10 g, 26,23 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH và sau đó được trung hòa bằng cách thêm HCl 1N. Lọc kết tủa thu được để thu được sản phẩm (5,11 g, hiệu suất 90,1%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{27}N_7O_4$: 430,22; tìm thấy 430,2.

Chất tạo khối G. tert-butyl N-tert-butoxycacbonyl-N-((2-(2-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl N-((2-(4-benzyl-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-*tert*-butoxycacbonyl-cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (18,33 g, 53,32 mmol, 1,1 đương lượng) và (4-benzylpiperazin-2-yl)metanol (10 g, 48,48 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (100 mL) được thêm K_2CO_3 (13,40 g, 96,95 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và thêm H_2O (100 mL) vào. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (7,3 g, hiệu suất 29,3%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{27}H_{39}N_5O_5$: 514,1; tìm thấy 514,5.

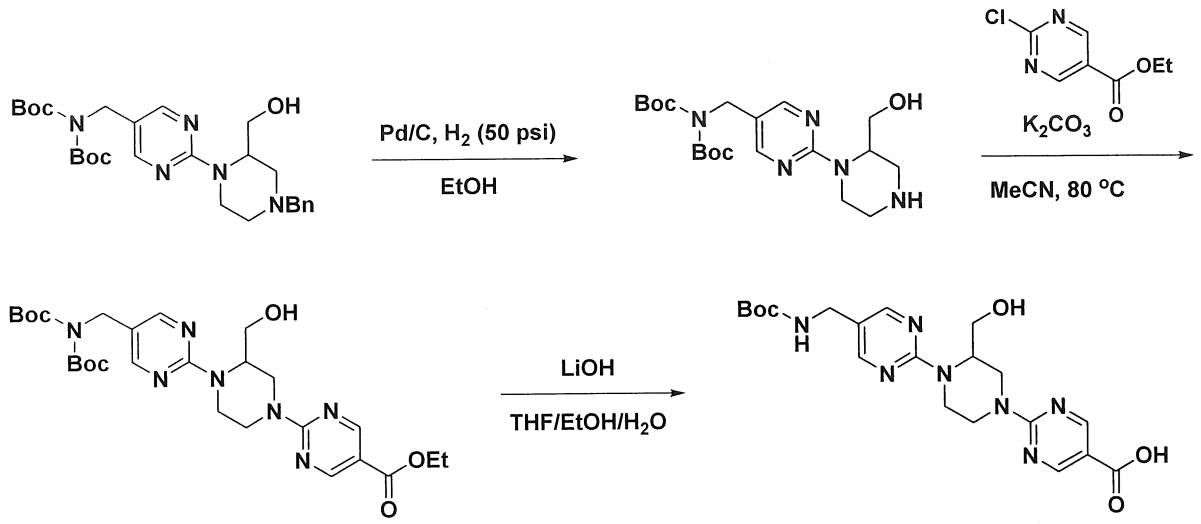
Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl N-((2-(4-benzyl-2-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-*tert*-butoxycacbonyl-cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl N-((2-(4-benzyl-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-*tert*-butoxycacbonyl-cacbamat (2.3 g, 4,48 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (30 mL) được thêm imidazol (609,69 mg, 8,96 mmol, 2,0 đương lượng) và TBDPSCl (1,73 mL, 6,72 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được rửa bằng H_2O (100mL) và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 60 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20/1 đến 3/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (4 g, hiệu suất 59,4%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{43}H_{57}N_5O_5Si$: 752,42; tìm thấy 752,4.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl N-tert-butoxycacbonyl-N-((2-(2-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl N-((2-(4-benzyl-2-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-*tert*-butoxycacbonyl-cacbamat (3,3 g, 4,39 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (10 mL) được thêm $Pd(OH)_2/C$ (1 g, 10% trọng lượng). Hỗn hợp được đun nóng đến 50°C dưới H_2 (30 psi) trong 30 h. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua Celite, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20/1 đến 3/1 EtOAc/EtOH) để thu được sản phẩm (1,44 g, hiệu suất 45,6%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{36}H_{51}N_5O_5Si$: 662,38; tìm thấy 662,3.

Chất tạo khối H. Axit 2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-(2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl N-((2-(4-benzyl-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-N-*tert*-butoxycacbonyl-cacbamat (3 g, 5,84 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (40 mL) được thêm Pd/C (2 g, 10% trọng lượng). Huyền phù được khử khí và làm sạch bằng H_2, sau đó được khuấy dưới H_2 (50 psi) ở 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc qua Celite

và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (1,6 g, thô) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{33}N_5O_5$: 424,26; tìm thấy 424,3.

Bước 2: Tổng hợp etyl 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

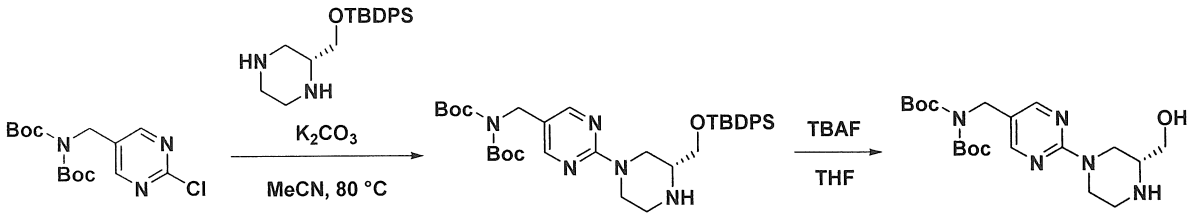
Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-(2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (1,4 g, 3,31 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (20 mL) được bổ sung K_2CO_3 (2,28 g, 16,53 mmol, 5,0 đương lượng) và etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (616,84 mg, 3,31 mmol, 1,0 đương lượng). Dung dịch được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ phòng và đổ vào H_2O (30 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20/1 đến 3/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (1,6 g, hiệu suất 66,7%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{27}H_{39}N_7O_7$: 574,30; tìm thấy 574,4.

Bước 3: Tổng hợp axit 2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(5-((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (1,4 g, 2,44 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (6 mL) và EtOH (6 mL) ở 0°C được thêm vào dung dịch $LiOH•H_2O$ (512,07 mg, 12,20 mmol, 5,0 đương lượng) trong H_2O (3 mL). Làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Pha nước được điều chỉnh

đến độ pH bằng 3 bằng HCl 0,1 M và huyền phù thu được được lọc. Bánh rắn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (613,14 mg, hiệu suất 55,6%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{27}N_7O_5$: 446,22; tìm thấy 446,2.

Chất tạo khối I. tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-({2-[(3R)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl}metyl)cacbamat.



Bước 1: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl-N-*tert*-butoxycacbonyl-((2-(3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)-oxy)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

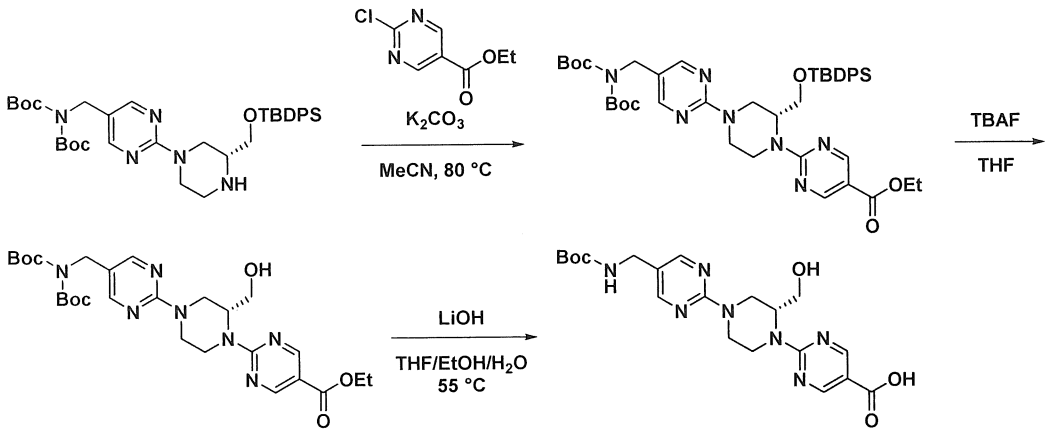
Dung dịch *tert*-butyl-N-*tert*-butoxycacbonyl-((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (24,24 g, 70,51 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (300 mL) được thêm vào (*R*)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin (25 g, 70,51 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (29,24 g, 211,53 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc (200 mL), lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (46,5 g, hiệu suất 94%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl N-[(*tert*-butoxy)cacbonyl]-N-({2-[(3*R*)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl}metyl)cacbamat

Dung dịch của (*R*)-*tert*-butyl-N-*tert*-butoxycacbonyl-((2-(3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (12 g, 18,13 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (120 mL) được thêm vào TBAF (1 M, 23,93 mL, 1,3 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau

đó, hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O (300 mL) và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 80 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được kết hợp, rửa bằng nước muối (80 mL), làm khô, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% MeOH/DCM) thu được sản phẩm mong muốn (5 g, hiệu suất 64%) là chất rắn màu vàng.

Chất tạo khối J. Axit 2-{4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp (*R*)-etyl 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch của (*R*)-*tert*-butyl-N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-(3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (31,5 g, 45,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (350 mL) đã được thêm etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (8,44 g, 45,21 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (18,75 g, 135,63 mmol, 3.0 tương đương). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc (150 mL), và lọc để loại bỏ muối vô cơ. Dịch lọc sau đó được cô đặc dưới áp suất

giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (33,5 g, hiệu suất 89%).

Bước 2: Tổng hợp (*R*)-etyl 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

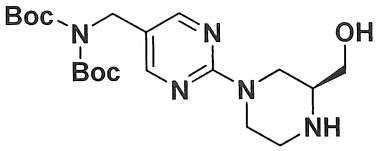
Dung dịch (*R*)-etyl 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxy (36,5 g, 44,95 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (300 mL) được thêm vào TBAF (1 M, 59,33 mL, 1,32 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O (500 mL). Pha nước được tách và chiết bằng EtOAc (3 x 150 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (17 g, hiệu suất 64%) là dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp axit (*R*)-2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch (*R*)-etyl 2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (17 g, 29,64 mmol, 1,0 đương lượng) trong H_2O (160 mL), EtOH (80 mL) và THF (160 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (4,97 g, 118,54 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong 16 giờ. Sau đó, thêm $LiOH•H_2O$ (1,01 g, 24,00 mmol, 0,81 đương lượng) vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C thêm 9 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng với H_2O (150 mL), và cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và

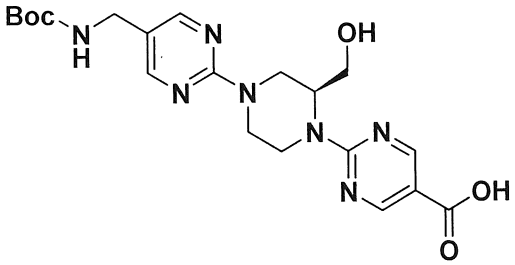
EtOH. Hỗn hợp được axit hoá (pH = 5) bằng HCl 1 N, lọc, và rửa bánh lọc bằng H_2O (2 x 30 mL). Bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (9,2 g, hiệu suất 67%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{20}H_{27}N_7O_5$: 446,22; tìm thấy 446,1.

Chất tạo khối K. tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-({2-[(3S)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl}metyl)cacbamat.



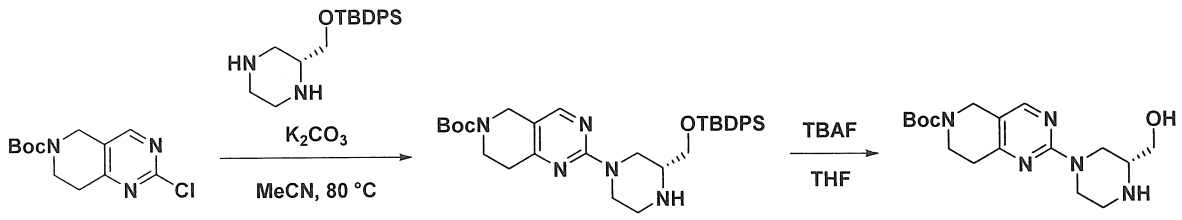
Chất tạo khối này được điều chế theo quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối I bằng cách sử dụng [(2*S*)-piperazin-2-yl]metanol.

Chất tạo khối L. Axit 2-[(2S)-4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối K bằng quy trình tương tự như cho chất tạo khối J.

Chất tạo khối M. tert-butyl 2-[(3R)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-cacboxylat.



Bước 1: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-metyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

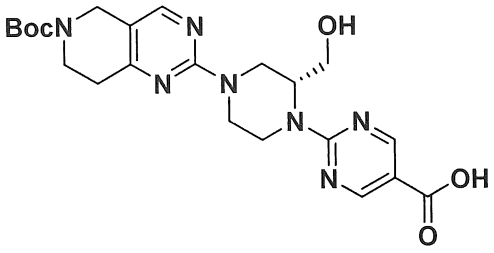
Dung dịch (*R*)-2-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin (25 g, 70,51 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (250 mL) đã được thêm K_2CO_3 (29,24 g, 211,53 mmol, 3,0 đương lượng) và *tert*-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (17,12 g, 63,46 mmol, 0,9 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (31 g, hiệu suất 73,5%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{33}H_{45}N_5O_3Si$: 588,34; tìm thấy 588,2.

Bước 2: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Hỗn hợp của (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (12 g, 20,41 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (120 mL) được thêm vào TBAF (1,0 M, 24,50 mL, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp được đổ vào H_2O (100 mL), và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 10% MeOH/DCM) thu được sản phẩm mong muốn (6 g,

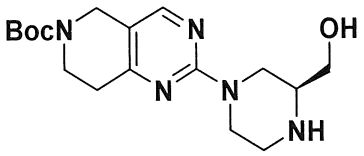
hiệu suất 84,1%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{27}N_5O_3$: 350,22; tìm thấy 350,2.

Chất tạo khối N. Axit 2-[(2R)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



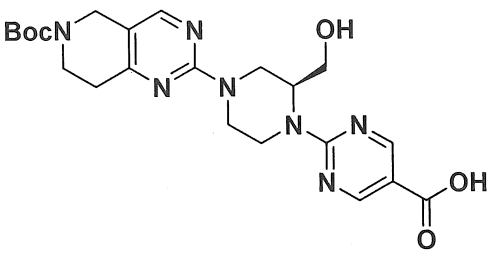
Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối M bằng quy trình tương tự như cho chất tạo khối J.

Chất tạo khối O. tert-butyl 2-[(3S)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-cacboxylat.



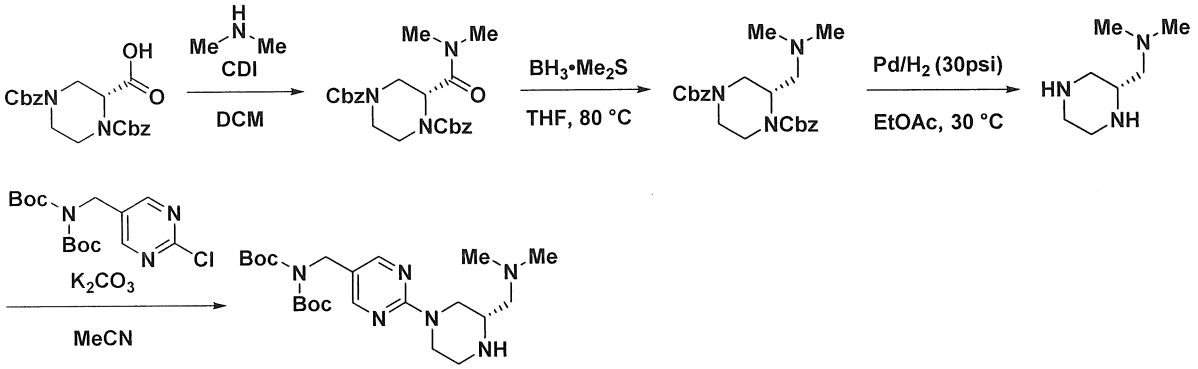
Chất tạo khối này được điều chế theo quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối I bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat và [(2*S*)-piperazin-2-yl]metanol.

Chất tạo khối P. Axit 2-[(2S)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối O theo quy trình tương tự như cho chất tạo khối J.

Chất tạo khối Q. tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-({2-[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl}metyl)cacbamat.



Bước 1: Tổng hợp (*R*)-dibenzyl 2-(dimetylcacbamoyl)piperazin-1,4-dicacboxylat

Dung dịch CDI (12,21 g, 75,30 mmol, 1,2 đương lượng) trong DCM (300 mL) ở 0°C đã được thêm axit (*R*)-1,4-bis((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-2-cacboxylic (25 g, 62,75 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, lúc đó dimetylamin (8,51 mL, 92,87 mmol, 1,5 đương lượng, HCl) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được thêm vào H_2O (200 mL), và lớp nước được tách và chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic

dioxit dạng gel (50 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (23,5 g, hiệu suất 88,0%) là dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp (*S*)-dibenzyl 2-((dimetylamino)metyl)piperazin-1,4-dicacboxylat

Dung dịch (*R*)-dibenzyl 2-(dimetylcacbamoyl)piperazin-1,4-dicacboxylat (28 g, 65,81 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (300 mL) ở 0°C đã được thêm BH_3● Me_2S (10 M, 13,16 mL, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và sau đó MeOH (50 mL) được thêm vào. Sau khi khuấy thêm 1 giờ, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (50 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (18 g, hiệu suất 66,5%) là dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp (R)-N,N-dimetyl-1-(piperazin-2-yl)metanamin

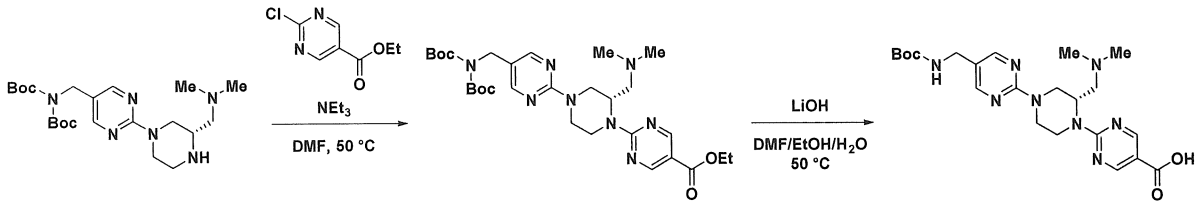
Dung dịch của (*S*)-dibenzyl 2-((dimetylamino)metyl)piperazin-1,4-dicacboxylat (18 g, 43,74 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (200 mL) được thêm Pd/C (1,5 g, 10% trọng lượng). Huyền phù được khử khí dưới áp suất giảm và được khử bằng H_2 ba lần. Hỗn dịch được khuấy dưới H_2 (30 psi) ở 30°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua celite và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (6 g, hiệu suất 95,8%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-((3*S*)-3-((dimetylamino)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch (*R*)-N,N-dimetyl-1-(piperazin-2-yl)metanamin (2,8 g, 19,55 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (40 mL) được thêm *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (6,72 g, 19,55 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (5,40 g, 39,10 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc, và rửa

bánh lọc bằng EtOAc (3 x 10 mL). Dịch lọc sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (5,3 g, hiệu suất 57,8%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{38}N_6O_4$: 451,31; tìm thấy 451,2.

Chất tạo khối R. Axit 2-[(2S)-4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]-2-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp (*S*)-etyl 2-(4-(5-(((bi-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)-2-((dimetylamino)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

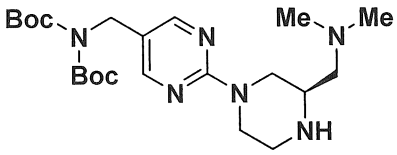
Dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl-N-*tert*-butoxycacbonyl ((2-(3-((dimetylamino)metyl) piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (3,26 g, 7,24 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (30 mL) được thêm Et_3N (3,02 mL, 21,71 mmol, 3,0 đương lượng) và etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (1,47 g, 7,86 mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (4,35 g, thô) dưới dạng dung dịch trong DMF (30 mL), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{29}H_{44}N_8O_6$: 601,35; tìm thấy 601,5.

Bước 2: Tổng hợp axit (*S*)-2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)-pyrimidin-2-yl)-2-((dimetylamino)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch (*S*)-etyl 2-(4-(5-(((bi-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)-pyrimidin-2-yl)-2-((dimetylamino)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

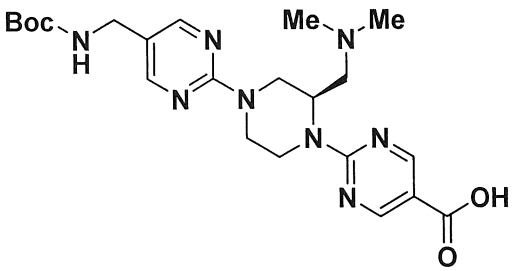
(4,35 g, 7,24 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (30 mL) được thêm DMF (50 mL), EtOH (30 mL) và H_2O (30 mL). Sau đó, thêm $LiOH•H_2O$ vào dung dịch (3 g, 71,50 mmol, 9,9 đương lượng) ở 50°C. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 36 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, trung hòa bằng HCl 0,5N và được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược (2 → 30% MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn (1,15 g, hiệu suất 34%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{32}N_8O_4$: 473,26; tìm thấy 473,3.

Chất tạo khối S. tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-({2-[(3R)-3-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl}metyl)cacbamat.



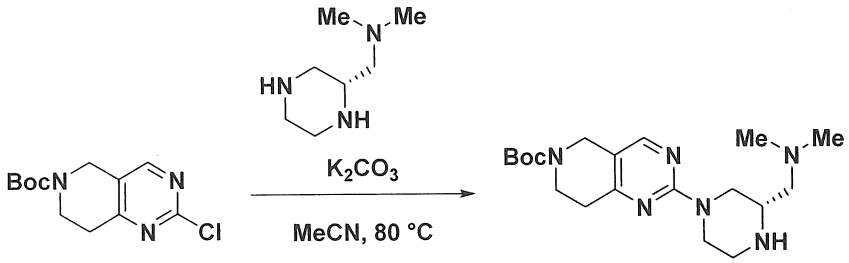
Chất tạo khối này được điều chế theo quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối I bằng cách sử dụng dimetyl({[(2*S*)-piperazin-2-yl]metyl})amin.

Chất tạo khối T. Axit 2-[(2R)-4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]-2-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



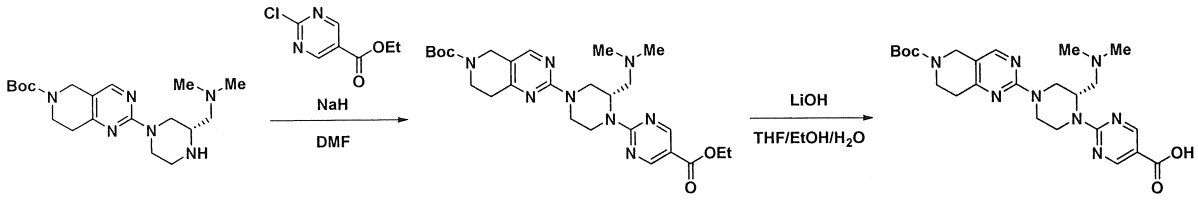
Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối S bằng quy trình tương tự như cho chất tạo khối J.

Chất tạo khối U. tert-butyl 2-[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-cacboxylat.



Dung dịch *tert*-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (4,80 g, 17,80 mmol, 1,4 đương lượng) trong MeCN (45 mL) đã được thêm K_2CO_3 (10,42 g, 75,40 mmol, 3,0 đương lượng) và (*R*)-N,N-dimetyl-1-(piperazin-2-yl)metanamin (3,6 g, 25,13 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (50 mL). Pha hữu cơ được thêm H_2O (50 mL) và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (8 → 67% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (6,5 g, hiệu suất 63,5%) là dầu màu vàng.

Chất tạo khối V. Axit 2-[(2S)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}-2-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



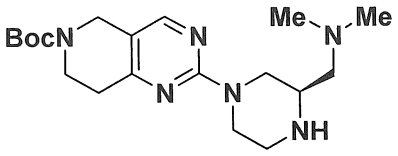
Bước 1: Tổng hợp (S)-tert-butyl 2-(3-((dimetylamino)metyl)-4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch (*S*)-*tert*-butyl 2-(3-((dimetylamino)metyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (3 g, 7,97 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (70 mL) ở 0°C đã được thêm NaH (382,44 mg, 9,56 mmol, 60% trọng lượng, 1,2 đương lượng). Hỗn dịch được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, sau đó thêm từng giọt etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (1,49 g, 7,97 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (50 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và đổ vào H_2O (360 mL). Huyền phù được lọc, và rửa bánh lọc bằng H_2O (30 mL) và làm khô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (6% → 33% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (1,8 g, hiệu suất 39,6%) là dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp axit (*S*)-2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-2-((dimetylamino)metyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

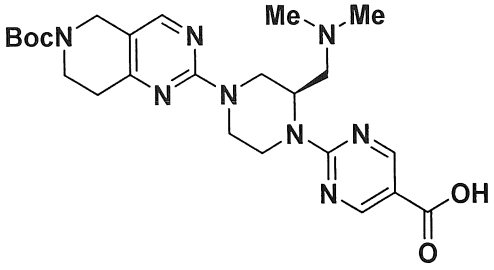
Dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 2-(3-((dimetylamino)metyl)-4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (1,1 g, 2,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5 mL), EtOH (2,5 mL) và H_2O (2,5 mL) đã được thêm $LiOH•H_2O$ (175,30 mg, 4,18 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, tại thời điểm đó pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách thêm HCl 1 N ở 0°C. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và MeOH. Huyền phù thu được được lọc, và bánh lọc được rửa bằng H_2O (5 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (680 mg, hiệu suất 65,3%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{34}N_8O_4$: 499,28; tìm thấy 499,2.

Chất tạo khối W. tert-butyl 2-[(3R)-3-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-cacboxylat.



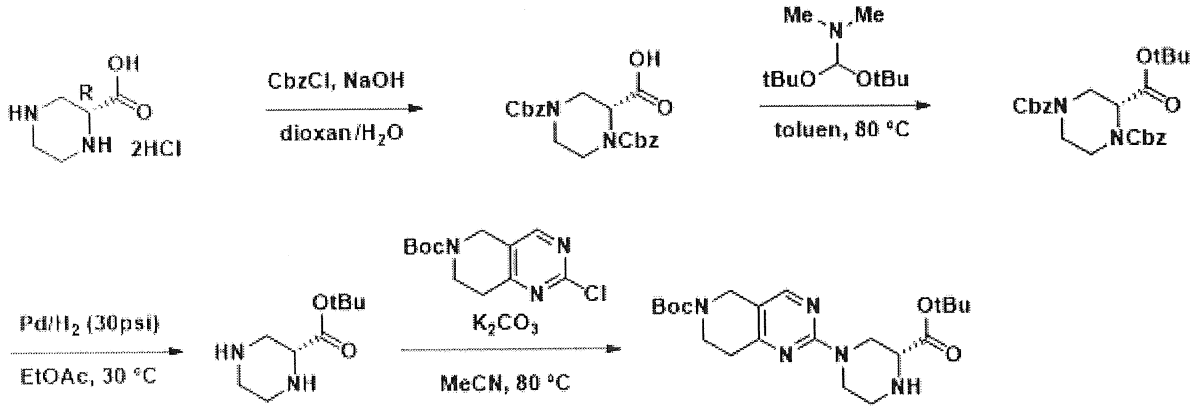
Chất tạo khối này được điều chế bằng quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối I bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat và dimetyl({[(2*S*)-piperazin-2-yl]metyl})amin.

Chất tạo khối X. Axit 2-[(2R)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}-2-[(dimetylamino)metyl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối W bằng một quy trình tương tự như cho chất tạo khối J.

Chất tạo khối Y. tert-butyl (2R)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}piperazin-2-cacboxylat.



Bước 1: Tổng hợp axit (*R*)-1,4-bis((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-2-cacboxylic

Dung dịch axit (*R*)-piperazin-2-cacboxylic (70 g, 344,71 mmol, 1,0 đương lượng, 2HCl) trong dioxan (1120 mL) và H_2O (700 mL) được thêm dung dịch NaOH 50% đến khi dung dịch có pH = 11. Benzyl clorofocmat (156,82 mL, 1,10 mol, 3,2 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sau đó, thêm H_2O vào dung dịch (1200 mL) và lớp nước được rửa bằng MTBE (3 x 800 mL). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng HCl đặc (12N) và chiết bằng EtOAc (2 x 1000 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (137 g, hiệu suất 99,8%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{21}H_{22}N_2O_6$: 399,16; tìm thấy 399,2.

Bước 2: Tổng hợp (*R*)-1,4-dibenzyl 2-*tert*-butyl piperazin-1,2,4-tricacboxylat

Dung dịch axit (*R*)-1,4-bis((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-2-cacboxylic (50 g, 125,50 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (500 mL) ở 80°C được thêm 1,1-di-tert-butoxy-N,N-dimetylmetanamin (57,17 mL, 238,45 mmol, 1,9 đương lượng). Dung dịch được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được phân vùng giữa EtOAc (300 mL) và H_2O (500 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 500 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 25% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (35 g, hiệu suất 61,2%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{25}H_{30}N_2O_6$: 477,20; tìm thấy 477,1.

Bước 3: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl piperazin-2-cacboxylat

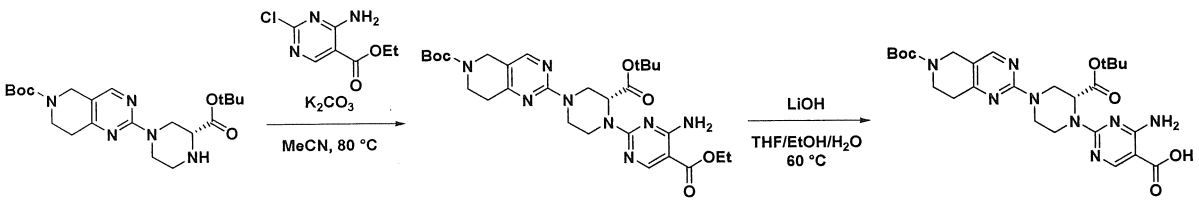
Dung dịch (*R*)-1,4-dibenzyl 2-*tert*-butyl piperazin-1,2,4-tricacboxylat (35 g, 77,01 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (350 mL) được thêm Pd/C (10 g, 10%

trọng lượng). Huyền phù được khử khí dưới áp suất giảm và được khử bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy dưới H_2 (30 psi) ở 30°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua celite, phần cặn được rửa bằng MeOH (5 x 200 mL), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (14 g, hiệu suất 79,6%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_9H_{18}N_2O_2$: 187,15; tìm thấy 187,1.

Bước 4: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl (2*R*)-piperazin-2-cacboxylat (12 g, 64,43 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (200 mL) đã được thêm K_2CO_3 (17,81 g, 128,86 mmol, 2,0 đương lượng) và tert-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6 (5H)-cacboxylat (17,38 g, 64,43 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 80°C và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc, cặn được rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL), và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (19 g, hiệu suất 69,2%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{21}H_{33}N_5O_4$: 420,26; tìm thấy 420,2.

Chất tạo khối Z. Axit 4-amino-2-[(2R)-2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



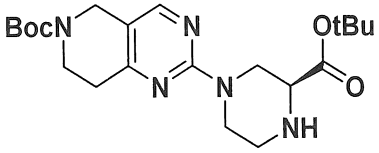
Bước 1: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl 2-(4-(4-amino-5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)-3-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch đã khuấy gồm (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (12 g, 28,60 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (150 mL) được thêm K_2CO_3 (7,91 g, 57,20 mmol, 2,0 đương lượng) và etyl 4-amino-2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (6,92 g, 34,32 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, tại thời điểm này hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 17% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (16 g, hiệu suất 91,6%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{28}H_{40}N_8O_6$: 585,32; tìm thấy 585,1.

Bước 2: Tổng hợp axit (*R*)-4-amino-2-(2-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

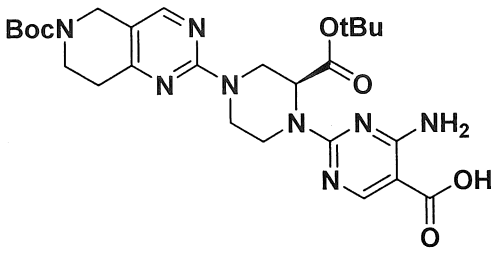
Hai lô riêng biệt chạy song song, mỗi lô chứa dung dịch (*R*)-*tert*-butyl 2-(4-(4-amino-5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)-3-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (7 g, 11,97 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (70 mL), EtOH (35 mL) và H_2O (35 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (2,01 g, 47,89 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 giờ, tại thời điểm này, hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng HCl 1 N. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH, được lọc, và phần còn lại được làm khô dưới áp suất giảm. Cặn được khuấy trong MTBE (100 mL) trong 10 phút, lọc, và cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (8,02 g, hiệu suất 55,1%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{26}H_{36}N_8O_6$: 557,29; tìm thấy 557,3.

Chất tạo khối AA. tert-butyl (2S)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}piperazin-2-cacboxylat.



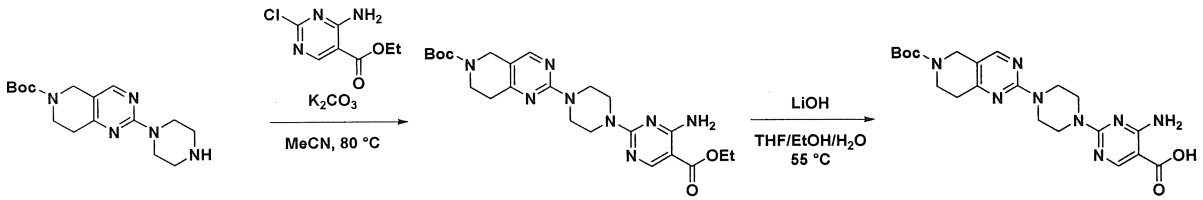
Chất tạo khối này được điều chế theo quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối I bằng cách sử dụng tert-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat và tert-butyl (2S)-piperazin-2-cacboxylat.

Chất tạo khối AB. Axit 4-amino-2-[(2S)-2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



Chất tạo khối này được điều chế từ Chất tạo khối AA bằng quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối J bằng cách sử dụng etyl 4-amino-2-cloropyrimidin-5-cacboxylat.

Chất tạo khối AC. Axit 4-amino-2-(4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



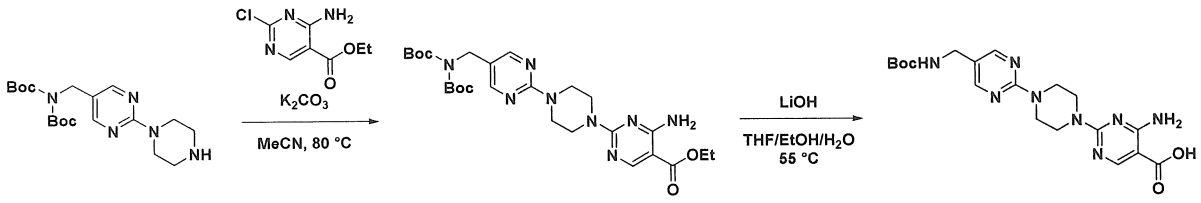
Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-(4-amino-5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (8,3 g, 25,99 mmol, 1,0 đương lượng) và etyl 4-amino-2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (5,24 g, 25,99 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (100 mL) được thêm vào K_2CO_3 (7,18 g, 51,97 mmol, 2,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, DCM (100 mL) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Huyền phù đã được lọc và bánh lọc được rửa bằng DCM (6 x 100 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được lọc bằng EtOAc (30 mL), lọc và sau đó làm khô bánh lọc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (8,7 g, hiệu suất 65,9%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-(4-amino-5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (8,7 g, 17,95 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (120 mL), EtOH (60 mL) và H_2O (60 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (1,51 g, 35,91 mmol, 2,0 tương đương). Hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH và THF, và hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng cách thêm HCl 1 N. Kết tủa được lọc, và rửa bánh lọc bằng H_2O (3 x 50 mL) và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (7,3 g, hiệu suất 89,1%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{21}H_{28}N_8O_4$: 457,23; tìm thấy 457,2.

Chất tạo khối AD. Axit 4-amino-2-{4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp etyl 4-amino-2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

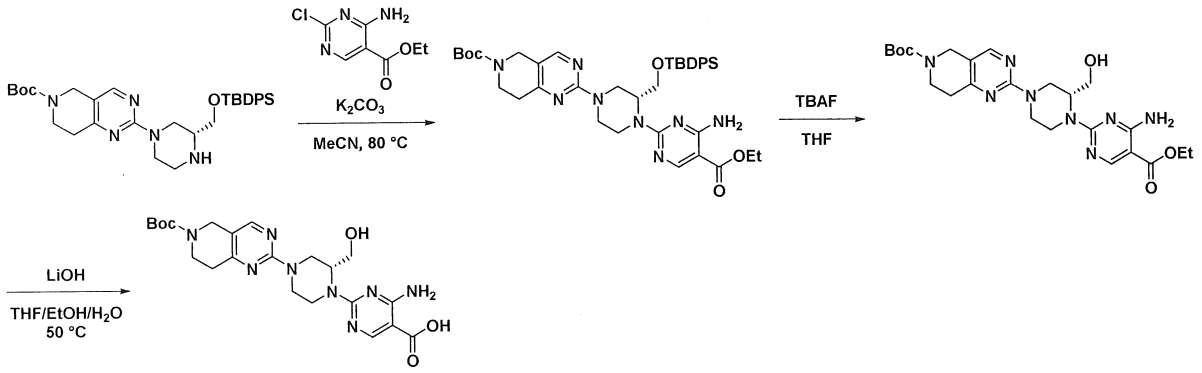
Dung dịch *tert*-butyl-N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (8,3 g, 21,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (100 mL) được thêm etyl 4-amino-2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (4,04 g, 20,04 mmol, 0,95 đương lượng) và K_2CO_3 (8,75 g, 63,28 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó, phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, DCM (150 mL) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Huyền phù được lọc, bánh lọc được rửa bằng DCM (3 x 100 mL), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (8,35 g, hiệu suất 67%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 4-amino-2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (8,3 g, 14,86 mmol, 1,0 đương lượng) trong H_2O (70 mL), EtOH (36 mL)

và THF (80 mL) đã được thêm $LiOH•H_2O$ (2,49 g, 59,43 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 55°C trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Hỗn hợp được pha loãng với H_2O (55 mL) và được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng cách thêm HCl 1 N. Hỗn hợp được lọc, và bánh lọc được rửa bằng H_2O (2 x 20 mL). Bánh rắn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (5,5 g, hiệu suất 84%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{19}H_{26}N_8O_4$: 431,22; tìm thấy 431,4.

Chất tạo khối AE. Axit 4-amino-2-[(2R)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl 2-(4-(4-amino-5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch của (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (17,2 g, 29,26 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (200 mL) được bổ sung K_2CO_3 (12,13 g, 87,78 mmol, 3,0 đương lượng) và etyl 4-amino-2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (6,37 g, 31,60 mmol, 1,08 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic

dioxit dạng gel (0% → 33% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (20,3 g, hiệu suất 90,6%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{40}H_{52}N_8O_5Si$: 753,39; tìm thấy 753,4.

Bước 2: Tổng hợp axit (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

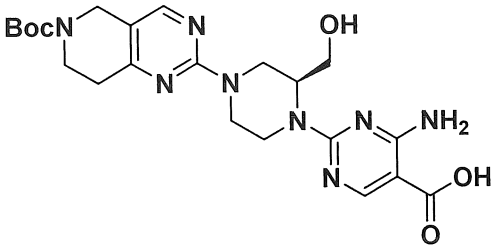
Dung dịch (*R*)-*tert*-butyl 2-(4-(4-amino-5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)-3-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (20,3 g, 26,96 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (200 mL) đã được thêm TBAF (1,0 M, 50,75 mL, 1,9 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào H_2O (200 mL) và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 20% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (12 g, hiệu suất 85,7%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{34}N_8O_5$: 515,28; tìm thấy 515,4.

Bước 3: Tổng hợp axit (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch của axit (*R*)-4-amino-2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic (12 g, 23,32 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (100 mL), EtOH (30 mL) và H_2O (30 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (5,87 g, 139,92 mmol, 6,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 22 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Pha nước được trung hòa bằng HCl 1N và lọc kết tủa thu được. Bánh lọc được rửa bằng H_2O (50 mL) và làm khô dưới áp suất

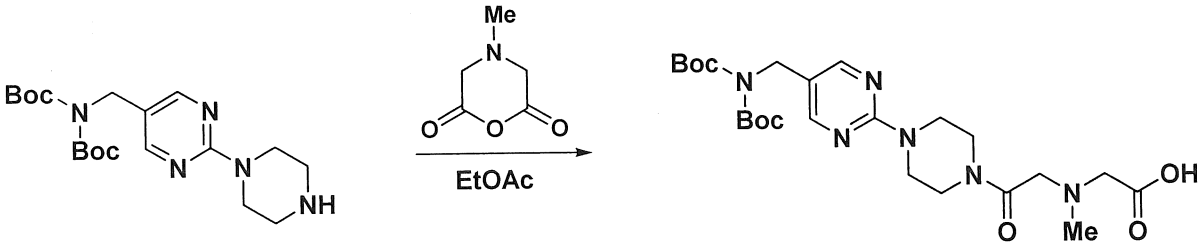
giảm. Dịch lọc được chiết bằng DCM (8 x 60 mL) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được kết hợp với bánh lọc ban đầu và chất rắn được hòa tan trong DCM (150 mL) và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (9,76 g, hiệu suất 85,2%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{22}H_{30}N_8O_5$: 487,24; tìm thấy 487,2.

Chất tạo khối AF. Axit 4-amino-2-[(2S)-4-{6-[(tert-butoxy)cacbonyl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}-2-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic



Chất tạo khối này được điều chế từ Chất tạo khối O bằng quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối J bằng cách sử dụng etyl 4-amino-2-cloropyrimidin-5-cacboxylat.

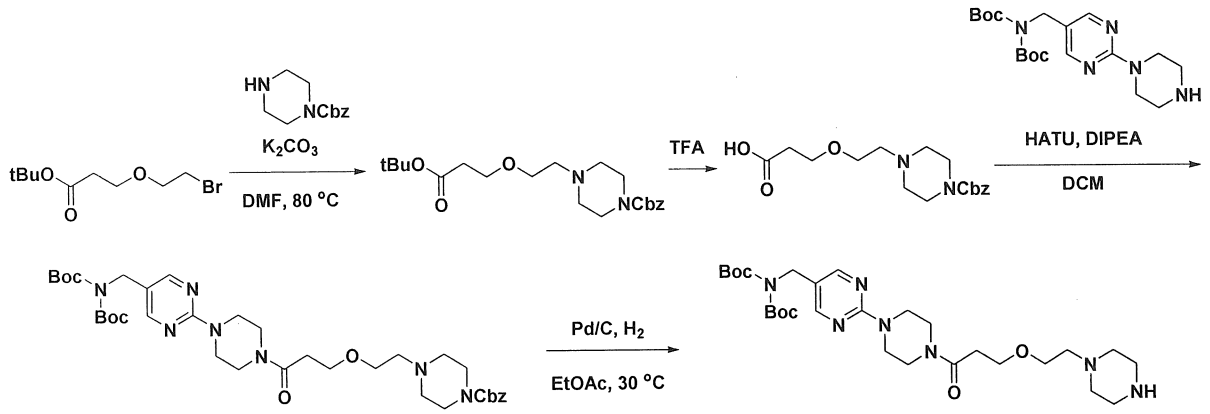
Chất tạo khối AG. Axit 2-((2-(4-(5-((di-(tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)(metyl)amino)axetic.



Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (4,88 g, 12,39 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (40 mL)

đã được thêm 4-metylmocpholin-2,6-dion (1,6 g, 12,39 mmol, 1,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng EtOAc (15 mL) và lọc để thu được sản phẩm (5,65 g, hiệu suất 87,2%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{39}N_6O_7$: 523,28; tìm thấy 523,3.

Chất tạo khối AH. tert-butyl N-tert-butoxycacbonyl-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-yletoxy)propanoyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat.



Bước 1: Tổng hợp benzyl 4-(2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 3-(2-bromoetoxy)propanoat (35 g, 138,27 mmol, 1,0 đương lượng) và benzyl piperazin-1-cacboxylat (31,14 mL, 138,27 mmol, 1,0 đương lượng, HCl) trong MeCN (420 mL) được bổ sung K_2CO_3 (57,33 g, 414,80 mmol, 3,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và huyền phù được lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL) và dịch lọc kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (5/1 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (46 g, hiệu suất 84,8%) là dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp axit 3-(2-(4-((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-1-yl)etoxy)propanoic

Khuấy dung dịch benzyl 4-(2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat (21 g, 53,50 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (160 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 h rồi cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 4/1 EtOAc/MeOH) để thu được sản phẩm (20,4 g, hiệu suất 84,7%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{17}H_{24}N_2O_5$: 337,18; tìm thấy 337,1.

Bước 3: Tổng hợp benzyl 4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat

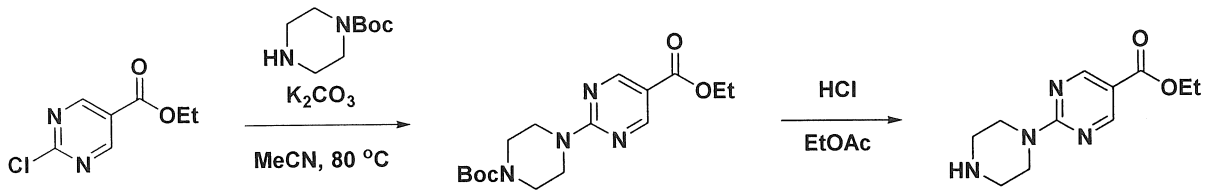
Dung dịch axit 3-(2-(4-((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-1-yl)etoxy)propanoic (20,2 g, 44,85 mmol, 1,0 đương lượng, TFA) trong DCM (500 mL) được thêm HATU (25,58 g, 67,27 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (17,39 g, 134,55 mmol, 23,44 mL, 3,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (14,12 g, 35,88 mmol, 0,8 đương lượng) đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó được dập tắt bằng NH_4Cl bão hoà (500 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (3 x 300 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0/1 ete dầu hỏa/EtOAc đến 10/1 DCM/MeOH) để thu được sản phẩm (29 g, hiệu suất 90,8%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{36}H_{53}N_7O_8$: 712,41; tìm thấy 712,4.

Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-yletoxy)propanoyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat

Dung dịch 4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat (5 g, 7,02 mmol, 1,0

đương lượng) trong EtOAc (150 mL) được thêm Pd/C (2 g, 10% trọng lượng). Huyền phù được khử khí và làm sạch bằng H_2 và sau đó được khuấy dưới H_2 (30 psi) ở 30°C trong 3 giờ. Sau đó, huyền phù được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc qua Celite. Bánh lọc được rửa bằng MeOH (15 x 100 mL) và dịch lọc kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (12 g, hiệu suất 89,9%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{28}H_{47}N_7O_6$: 578,37; tìm thấy 578,5.

Chất tạo khối AI. etyl 2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat.



Bước 1: Tổng hợp etyl 2-(4-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

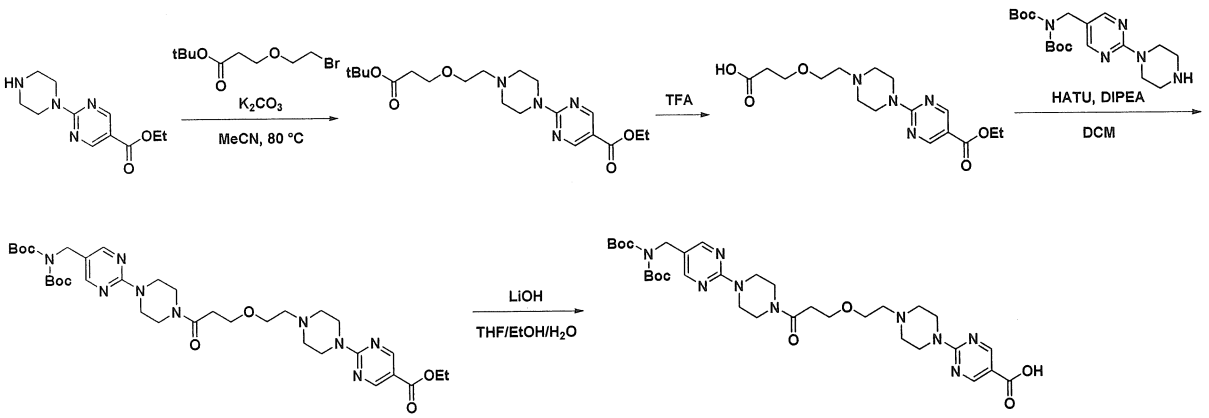
Dung dịch *tert*-butyl piperazin-1-cacboxylat (11,94 g, 53,59 mmol, 1,0 đương lượng, HCl) và etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (10 g, 53,59 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (100 mL) được thêm K_2CO_3 (7,41 g, 53,59 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 17 giờ và sau đó đổ vào H_2O (200 mL). Hỗn hợp này được lọc và rửa bánh lọc bằng H_2O (80 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (15,76 g, hiệu suất 82%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp etyl 2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch etyl 2-(4-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (15,7 g, 46,67 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (150 mL) đã được thêm HCl/EtOAc (150 mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bánh lọc bằng EtOAc (100 mL). Chất rắn được làm khô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm (12,55 g, hiệu suất 96%,

HCl) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{11}H_{16}N_4O_2$: 237,14; tìm thấy 237,3.

Chất tạo khối AJ. Axit 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp etyl 2-(4-(2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch etyl 2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-cacboxylat (17,92 g, 75,85 mmol, 1,2 đương lượng) và *tert*-butyl 3-(2-bromoetoxy)propanoat (16 g, 63,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (200 mL) được thêm K_2CO_3 (17,47 g, 126,42 mmol, 2,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được lơ lửng trong ete dầu mỏ (200 mL) và được khuấy trong 20 phút ở 0°C và sau đó được lọc. Chất rắn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (19,4 g, hiệu suất 75,1%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp axit 3-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)propanoic

Dung dịch etyl 2-(4-(2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (19,4 g, 47,49 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (200

mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (50/1 đến 1/1 EtOAc/MeOH) để thu được sản phẩm (18 g, hiệu suất 81,3%) là dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp etyl 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

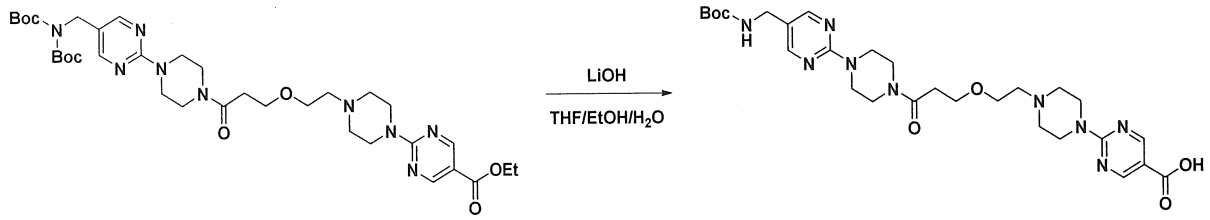
Dung dịch của axit 3-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)propanoic (13 g, 27,87 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (200 mL) được bổ sung HATU (15,90 g, 41,81 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (19,42 mL, 111,49 mmol, 4,0 đương lượng). Sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[(2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)metyl]cacbamat (10,97 g, 27,87 mmol, 1,0 đương lượng) đã được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và sau đó đổ vào dung dịch NH_4Cl bão hoà (200 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (2 x 200 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (100/1 đến 9/1 EtOAc/MeOH) để thu được sản phẩm (17 g, hiệu suất 79,0%) là dầu màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp axit 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (11 g, 15,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (40 mL), EtOH (10 mL) và H_2O (20 mL) được thêm vào

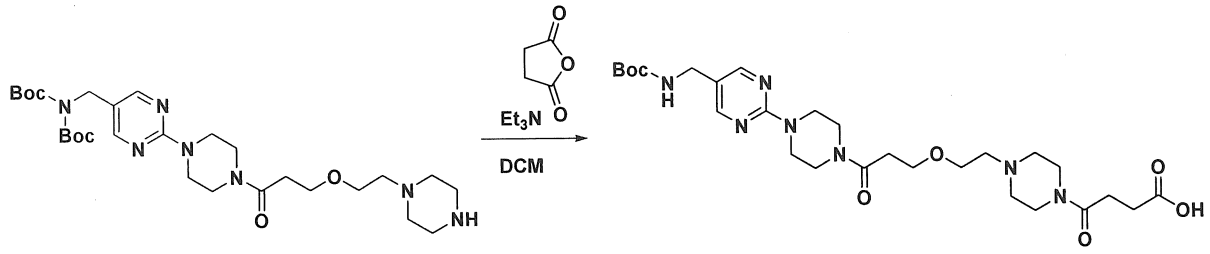
$LiOH•H_2O$ (1,27 g, 30,23 mmol, 2,0 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (30 mL) và pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách thêm HCl (1 N). Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo ngược (20/1 đến 3/1 H2O/MeCN) để thu được sản phẩm (6,1 g, hiệu suất 67,3%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{33}H_{49}N_9O_8$: 700,38; tìm thấy 700,4.

Chất tạo khối AK. Axit 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



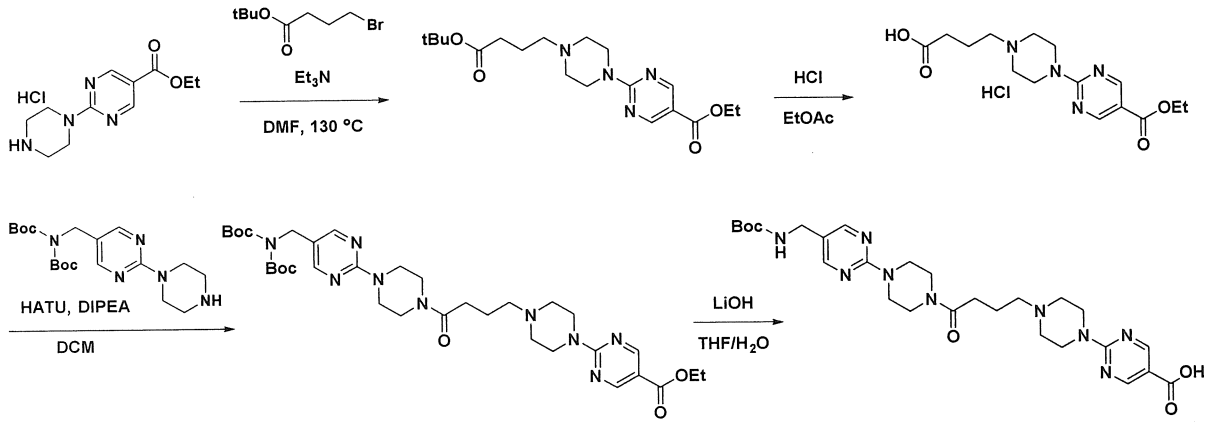
Dung dịch etyl 2-(4-(2-(3-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (5,4 g, 7,42 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (40 mL), EtOH (10 mL) và H_2O (10 mL) đã được thêm $LiOH•H_2O$ (933,92 mg, 22,26 mmol, 3,0 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL) và pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách thêm HCl (1 N). Dung dịch sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (20/1 đến 3/1 H2O/MeCN) để thu được sản phẩm (1,01 g, hiệu suất 22,5%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{28}H_{41}N_9O_6$: 600,33; tìm thấy 600,2.

Chất tạo khối AL. Axit 4-{4-[2-(3-{4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}-3-oxopropoxy)etyl]piperazin-1-yl}-4-oxobutanoic.



Dung dịch *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-(4-(3-(2-piperazin-1-yletoxy)propanoyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (1,0 đương lượng) trong DCM được thêm anhydrit sucxinic (1,2 đương lượng) và Et_3N (2,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tiêu thụ nguyên liệu ban đầu, được xác định bằng phân tích LCMS. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel để thu được sản phẩm.

Chất tạo khối AM. Axit 2-(4-(4-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobutyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp etyl 2-(4-(4-(*tert*-butoxy)-4-oxobutyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch của etyl 2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat hydroclorua (10 g, 36,67 mmol, 1,0 đương lượng, HCl) và tert-butyl 4-bromobutanoat (8,18 g, 36,67 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (100 mL) được thêm Et_3N (15,31 mL, 110,00 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 14 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào H_2O (400 mL) và dung dịch được chiết bằng EtOAc (3 x 150 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (5/1 đến 1/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để thu được sản phẩm (9,5 g, hiệu suất 68,5%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{19}H_{30}N_4O_4$: 379,24; tìm thấy 379,2.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butanoic hydroclorua

Dung dịch etyl 2-(4-(4-(*tert*-butoxy)-4-oxobutyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (9,5 g, 25,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (100 mL) đã được thêm HCl/EtOAc (500 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ và sau đó cô cạn dung dịch dưới áp suất giảm thu được sản phẩm (9,6 g, hiệu suất 96,8%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{15}H_{22}N_4O_4$: 323,17; tìm thấy 323,2.

Bước 3: Tổng hợp axit etyl 2-(4-(4-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobutyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

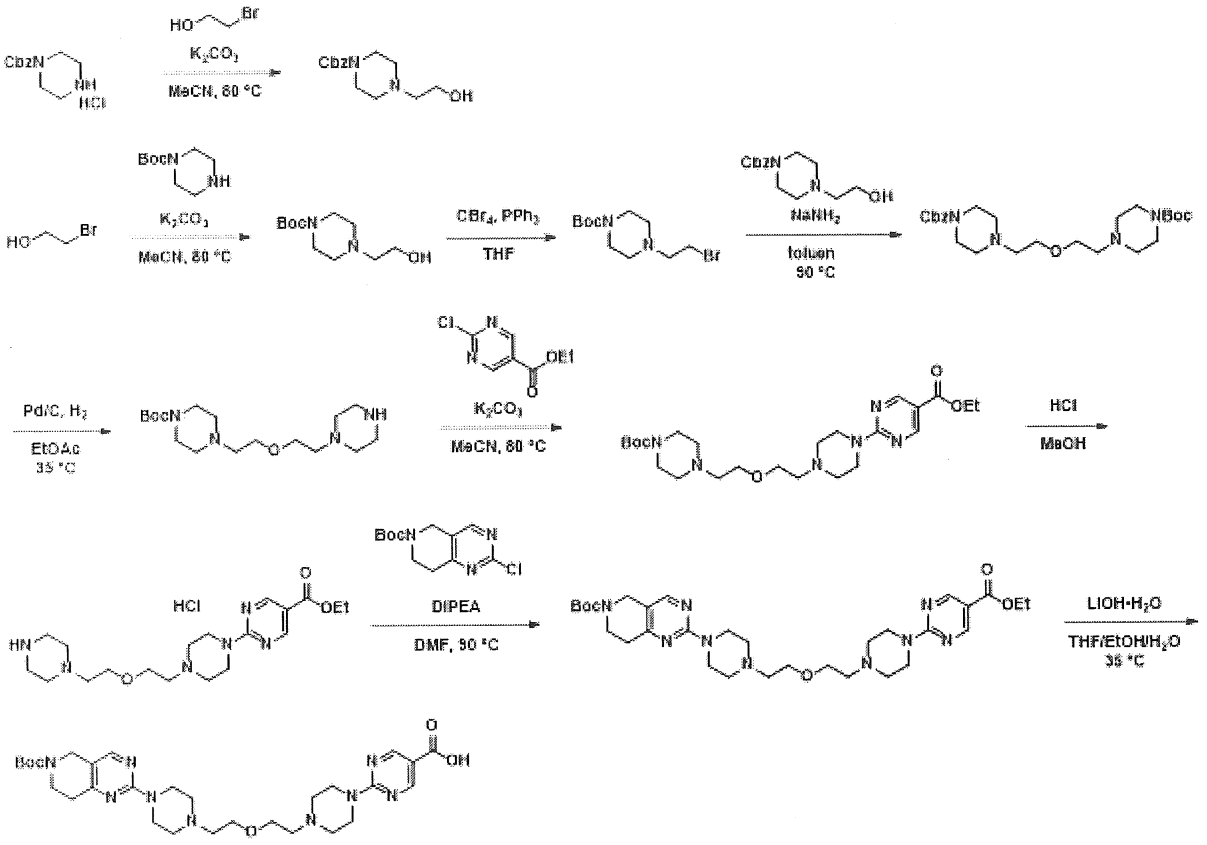
Dung dịch gồm axit 4-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butanoic hydroclorua (5 g, 15,51 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-N-((2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (6,10 g, 15,51

mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (150 mL) đã được thêm DIPEA (8,11 mL, 46,53 mmol, 3,0 đương lượng) và HATU (7,08 g, 18,61 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó dung dịch được đổ vào H_2O (600 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL) và sau đó lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (50/1 đến 15/1 DCM/MeOH) để thu được sản phẩm (6,3 g, hiệu suất 58,2%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{34}H_{51}N_9O_7$: 698,40; tìm thấy 698,6.

Bước 4: Tổng hợp axit 2-(4-(4-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobutyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(4-(4-(5-((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (4,5 g, 6,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (7 mL) và THF (28 mL) được thêm vào dung dịch $LiOH•H_2O$ (541,17 mg, 12,90 mmol, 2,0 đương lượng) trong H_2O (7 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 8 giờ, sau đó thêm $LiOH•H_2O$ (541 mg, 12,90 mmol, 2,0 đương lượng). Sau khi khuấy thêm 8 giờ ở 30°C, dung dịch được cô dưới áp suất giảm. H_2O (20 mL) được thêm vào và dung dịch được điều chỉnh đến độ pH bằng 3 bằng HCl 1N. Huyền phù được lọc và làm khô chất rắn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (3,2 g, hiệu suất 79,1%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{27}H_{39}N_9O_5$: 570,32; tìm thấy 570,3.

Chất tạo khối AN. Axit 2-(4-(2-(2-(4-(6-(tert-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp benzyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch benzyl piperazin-1-cacboxylat hydroclorua (41,09 g, 160,04 mmol, 1,0 đương lượng, HCl) trong MeCN (200 mL) đã được thêm K_2CO_3 (66,36 g, 480,13 mmol, 3,0 đương lượng) và 2-bromoetanol (20 g, 160,04 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, sau đó nó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (100 mL) và dịch lọc sau đó rửa bằng H_2O (100 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (5 → 25% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (20 g, hiệu suất 47%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{14}H_{20}N_2O_3$: 265,16; tìm thấy 264,9.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl piperazin-1-cacboxylat (198,72 g, 1,07 mol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (1500 mL) đã được thêm 2-bromoetanol (240 g, 1,92 mol, 1,8 đương lượng) và K_2CO_3 (221,19 g, 1,60 mol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, tại thời điểm này, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 14% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (146 g, hiệu suất 59%).

Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(2-bromoetyl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat (45 g, 195,39 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (600 mL) đã được thêm triphenylphosphin (97,38 g, 371,25 mmol, 1,9 đương lượng) và CBr_4 (116,64 g, 351,71 mmol, 1,8 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hai mẻ riêng biệt được kết hợp, và hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1 → 25% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (31 g, hiệu suất 27%).

Bước 4: Tổng hợp benzyl 4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch benzyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-cacboxylat (18 g, 68,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (200 mL) đã được thêm $NaNH_2$ (26,57 g, 680,99 mmol, 10,0 đương lượng). *tert*-Butyl 4-(2-bromoetyl)piperazin-1-cacboxylat (25 g, 85,27 mmol, 1,25 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp này được đun nóng đến 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và đổ vào H_2O (700 mL) ở 0°C. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 240 mL) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa liên tiếp bằng H_2O (350 mL) và nước muối bão hòa (2 x 200 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel

(0 → 12% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng nhạt (20 g, hiệu suất 62%).

Bước 5: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(2-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch benzyl 4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat (20 g, 41,96 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (180 mL) đã được thêm Pd/C (8 g, 10% trọng lượng). Huyền phù được khử khí dưới áp suất giảm và được khử bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy dưới H_2 (30 psi) ở 35°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (10,8 g, hiệu suất 75%).

Bước 6: Tổng hợp etyl 2-(4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)etoxy)-etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 4-(2-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-cacboxylat (10,8 g, 31,54 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (100 mL) đã được thêm K_2CO_3 (13,08 g, 94,61 mmol, 3,0 đương lượng) và etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (5,88 g, 31,54 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ, tại thời điểm đó, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 9% MeOH/DCM) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (13,6 g, hiệu suất 85%).

Bước 7: Tổng hợp axit 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido-[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(2-(2-(4-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (13,6 g, 27,61 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (50 mL) được thêm vào dung dịch HCl trong MeOH (4 M, 150 mL, 21,7 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mong muốn là chất rắn màu trắng (13,8 g, 4HCl) được đưa trực tiếp vào bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{19}H_{32}N_6O_3$: 393,26; tìm thấy 393,3.

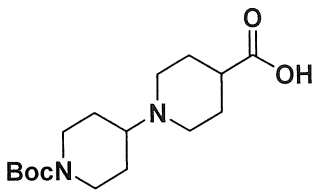
Bước 8: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-(2-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch đã khuấy gồm axit 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic (10,2 g, 18,95 mmol, 1,0 đương lượng, 4HCl) và DIPEA (16,50 mL, 94,74 mmol, 5,0 đương lượng) trong DMF (100 mL) được thêm *tert*-butyl 2-cloro-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (5,11 g, 18,95 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và thêm vào EtOAc (200 mL) và H_2O (400 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH_4Cl trong nước (4 x 100 mL), nước muối (2 x 100 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 9% MeOH/DCM) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (5,4 g, hiệu suất 45%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{31}H_{47}N_9O_5$: 626,38; tìm thấy 626,3.

Bước 9: Tổng hợp axit 2-(4-(2-(2-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

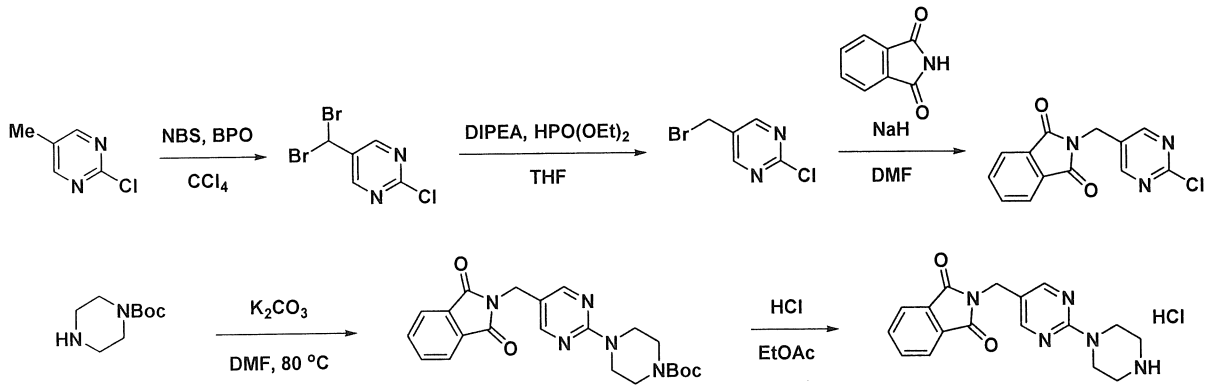
Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-(2-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (5,4 g, 8,63 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (50 mL), EtOH (20 mL) và H_2O (20 mL) đã được thêm LiOH•H_2O (1,09 g, 25,89 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 35°C trong 12 giờ, tại thời điểm này, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Pha nước được trung hòa đến độ pH = 7 bằng HCl 0,5N và được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (4,72 g, hiệu suất 92%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{29}H_{43}N_9O_5$: 598,35; tìm thấy 598,3.

Chất tạo khối AO. Axit 1'-[(tert-butoxy)cacbonyl]-[1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylic.



Tại thời điểm đơn sáng chế này được chuẩn bị, chất tạo khối này đã có sẵn trên thị trường (CAS # 201810-59-5).

Chất tạo khối AP. muối 2-((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion hydroclorua.



Bước 1: Tổng hợp 2-cloro-5-(dibromometyl)pyrimidin

Dung dịch 2-cloro-5-metylpyrimidin (100 g, 777,85 mmol, 1,0 đương lượng) trong CCl_4 (1200 mL) đã được thêm NBS (304,58 g, 1,71 mol, 2,2 đương lượng) và AIBN (51,09 g, 311,14 mmol, 0,4 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc, và dịch lọc được đổ vào H_2O (1500 mL). Dung dịch được pha loãng với DCM (3 x 250 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô là dầu nâu, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp 5-(bromometyl)-2-cloropyrimidin

Dung dịch 2-cloro-5-(dibromometyl)pyrimidin (229 g, 799,72 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (600 mL) đã được thêm DIPEA (111,44 mL, 639,77 mmol, 0,8 đương lượng) và 1-etoxyphosphonoyloxyetan (82,57 mL, 639,77 mmol, 0,8 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào H_2O (1200 mL) và pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1/0 đến 0/1 ete dầu hỏa/EtOAc) để tạo ra sản phẩm là dầu màu nâu, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp 2-((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion

Hỗn hợp isoindolin-1,3-dion (15 g, 101,95 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (126 mL) đã được thêm NaH (4,89 g, 122,34 mmol, 60% trọng lượng, 1,2 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó thêm từng giọt dung dịch 5-(bromometyl)-2-cloro-pyrimidin (30,21 g, 101,95 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (24 mL) vào hỗn hợp trên ở nhiệt độ phong. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C và dập tắt bằng NH_4Cl

bão hòa (600 mL). Huyền phù được lọc và chất rắn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (27,4 g, hiệu suất 98,2%) là chất rắn màu xám, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{13}H_8ClN_3O_2$: 274,04; tìm thấy 274,0.

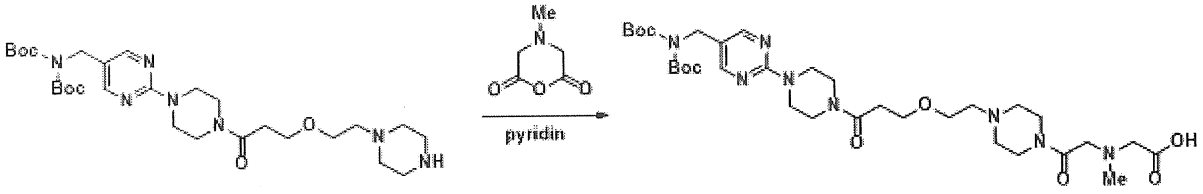
Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch gồm 2-((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (27 g, 98,66 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl piperazin-1-cacboxylat (20,21 g, 108,52 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (270 mL) đã được thêm K_2CO_3 (34,09 g, 246,64 mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ và sau đó phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và đổ vào H_2O (1200 mL). Huyền phù được lọc và chất rắn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (35,58 g, hiệu suất 85,2%) là chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 5: Tổng hợp 2-((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion

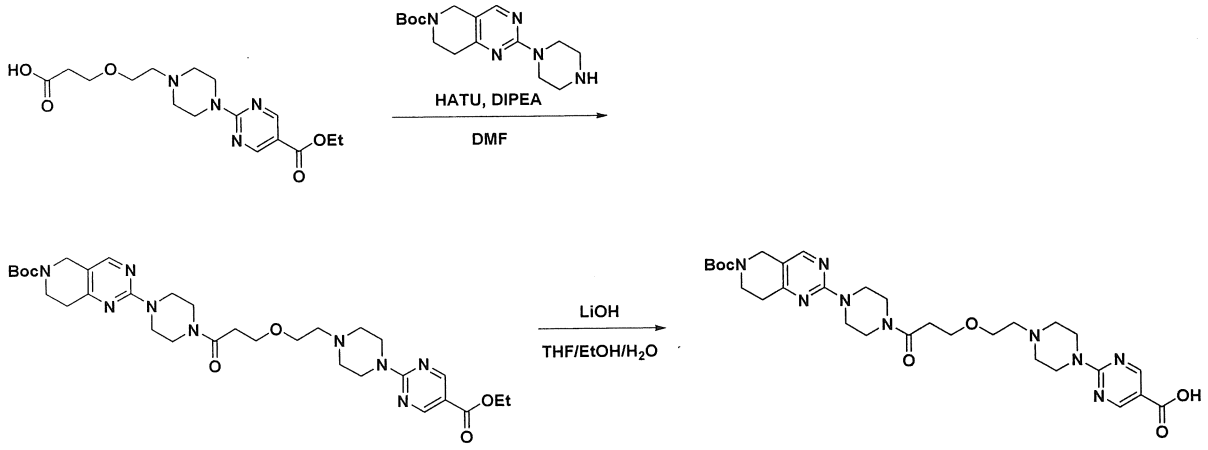
Dung dịch *tert*-butyl 4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-cacboxylat (15 g, 35,42 mmol, 1 đương lượng) trong HCl/EtOAc (150 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và sau đó rửa bánh lọc bằng EtOAc (20 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (42,53 g, hiệu suất 92,5%) là chất rắn màu trắng.

Chất tạo khối AQ. Axit 2-[(2-{4-[2-(3-{4-[5-({bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}-3-oxopropoxy)etyl]piperazin-1-yl}-2-oxoetyl)(metyl)amino]axetic.



Dung dịch *tert*-butyl N-[(*tert*-butoxy)cacbonyl]-N-{[2-(4-{3-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]propanoyl}piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]metyl}cacbamat (300 mg, 519 µmol, 1,0 đương lượng) trong pyridin (8 mL) ở 0°C đã được thêm 4-metylmocpholin-2,6-dion (80,3 mg, 622 µmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 12 giờ. Dung môi được cô đặc dưới áp suất giảm và chất rắn được phân chia giữa DCM và H_2O. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên $MgSO_4$ và dung môi được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm (23,0 mg, hiệu suất 6,28%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{33}H_{54}N_8O_9$: 707,41; tìm thấy 707,4.

Chất tạo khối AR. Axit 2-(4-(2-(3-(4-(6-(tert-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic



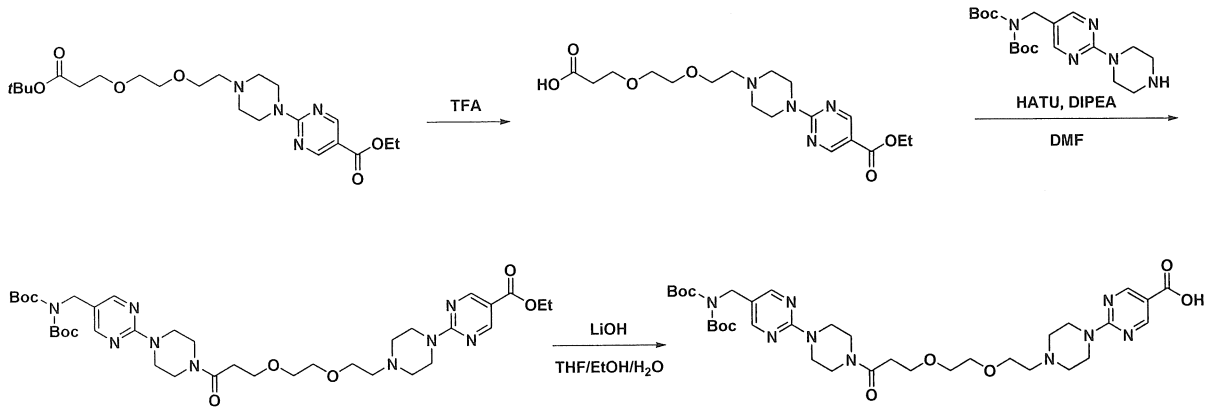
Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 2-(4-(3-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)propanoyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Dung dịch của axit 3-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)propanoic (6 g, 12,86 mmol, 1,0 đương lượng, TFA) trong DMF (55 mL) được bổ sung HATU (6,36 g, 16,72 mmol, 1,3 đương lượng) và DIPEA (11,20 mL, 64,32 mmol, 5,0 đương lượng). Sau 0,5 giờ, *tert*-butyl 2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (4,11 g, 12,86 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, tại thời điểm đó, nó được lọc và làm khô bánh rắn dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (7,5 g, hiệu suất 89%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{32}H_{47}N_9O_6$: 654,37; tìm thấy 654,4.

Bước 2: Tổng hợp axit 2-(4-(2-(3-(4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch *tert*-butyl 2-(4-(3-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)propanoyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (7,2 g, 11,01 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (72 mL), EtOH (36 mL) và H_2O (36 mL)) đã được thêm $LiOH•H_2O$ (1,85 g, 44,05 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, tại thời điểm này hỗn hợp được lọc và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Pha nước được trung hòa đến độ pH = 7 bằng HCl 1N, và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược (30% MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (3,85 g, hiệu suất 54%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{30}H_{43}N_9O_6$: 626,34; tìm thấy 626,3.

Chất tạo khối AS. Axit 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((di-tert-butoxycacbonylamino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxo-propoxy)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp axit 3-(2-(2-(4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1yl)etoxy)etoxy)propanoic

Dung dịch etyl 2-(4-(2-(2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (4 g, 8,84 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (12,29 mL, 166,00 mmol, 18,8 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (4,35 g, hiệu suất 95%, muối TFA).

Bước 2: Tổng hợp etyl 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

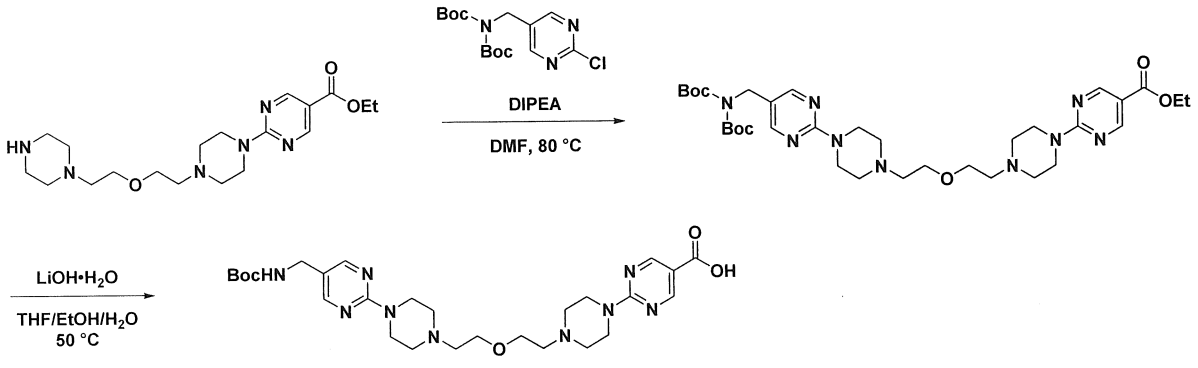
Dung dịch của axit 3-(2-(2-(4-(5-etoxycacbonylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etoxy)propanoic (3,8 g, 7,44 mmol, 1,0 đương lượng, TFA) trong DCM (30 mL) được thêm HATU (4,25 g, 11,17 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (6,48 mL, 37,22 mmol, 5,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó *tert*-butyl N-*tert*-butoxycacbonyl-*N*-((2-piperazin-1ylpyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (2,93 g, 7,44 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20%

MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (4,14 g, hiệu suất 70%).

Bước 3: Tổng hợp axit 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((di-*tert*-butoxycacbonylamino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxo-propoxy)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(2-(2-(3-(4-(5-((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxo-propoxy)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (1,4 g, 1,81 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (28 mL), EtOH (14 mL) và H_2O (14 mL) đã được thêm $LiOH•H_2O$ (304,44 mg, 7,25 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 30 phút, tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược (10 → 40% MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (500 mg, hiệu suất 43%).

Chất tạo khối AT. Axit 2-{4-[2-(2-{4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}etoxy)etyl]piperazin-1-yl}pyrimidin-5-cacboxylic.



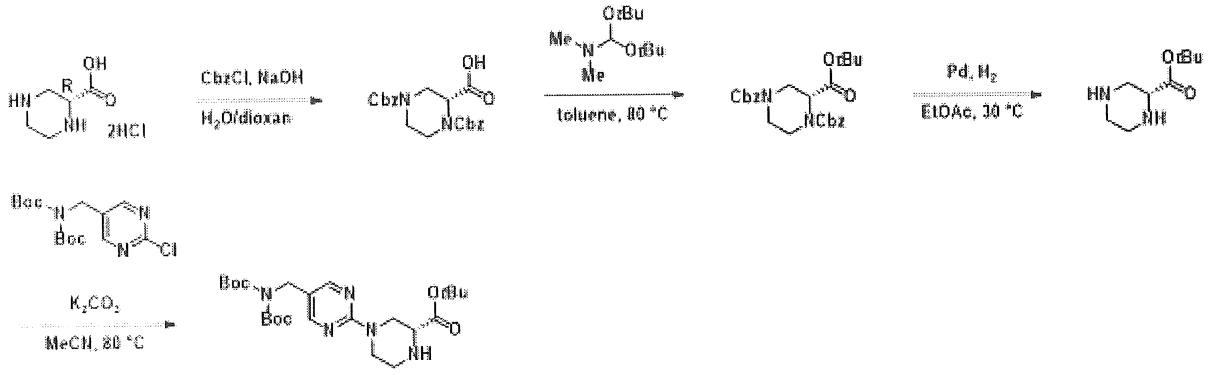
Bước 1: Tổng hợp etyl 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

Dung dịch etyl 2-(4-(2-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat hydroclorua (7,3 g, 13,56 mmol, 1,0 đương lượng, 4HCl) trong DMF (75 mL) được thêm DIPEA (14,17 mL, 81,36 mmol, 6,0 đương lượng) và *tert*-butyl-N-*tert*-butoxycacbonyl-N-[(2-cloropyrimidin-5-yl)metyl]cacbamat (5,59 g, 16,27 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và đổ vào H_2O (300 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 80 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH_4Cl bão hòa (4 x 80 mL) và nước muối (150 mL), làm khô, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 17% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (7,7 g, hiệu suất 81,1%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{34}H_{53}N_9O_7$: 722,40; tìm thấy 722,4.

Bước 2: Tổng hợp axit 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

Dung dịch etyl 2-(4-(2-(2-(4-(5-(((di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (7,7 g, 11,00 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (80 mL), EtOH (20 mL) và H_2O (40 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (2,31 g, 55,01 mmol, 5,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 26 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Pha nước được trung hòa bằng HCl 0,5 N và được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược thu được sản phẩm mong muốn (4,67 g, hiệu suất 74,3%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] tính toán đối với $C_{27}H_{41}N_9O_5$: 570,31; tìm thấy 570,3.

Chất tạo khối AU. (R)-tert-butyl 4-(5-(((tert-butoxycacbonyl-N-tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-2-cacboxylat.



Bước 1: Tổng hợp axit (*R*)-1,4-bis((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-2-cacboxylic

Hai lô riêng biệt chứa dung dịch axit (2*R*)-piperazin-2-cacboxylic (70 g, 344,71 mmol, 1 đương lượng, 2HCl) trong H_2O (700 mL) và dioxan (1120 mL) đã được thêm dung dịch NaOH 50% cho đến khi độ pH = 11. Benzyl clorofocmat (156,82 mL, 1,10 mol, 3,2 đương lượng) được thêm vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và thêm H_2O (1200 mL). Lớp nước được chiết bằng MTBE (3 x 1000 mL), được điều chỉnh đến pH = 2 bằng HCl đặc, và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 1000 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (280 g, năng suất 86%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{21}H_{22}N_2O_6$: 399,16; tìm thấy 399,0.

Bước 2: Tổng hợp (*R*)-1,4-dibenzyl 2-*tert*-butyl piperazin-1,2,4-tricacboxylat

Dung dịch axit (*R*)-1,4-bis((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-2-cacboxylic (70 g, 175,70 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (700 mL) ở 80°C được thêm 1,1-di-*tert*-butoxy-*N,N*-dimetyl-metanamin (80,04 mL, 333,83 mmol, 1,9 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, tại thời điểm đó nó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được phân vùng giữa EtOAc (300 mL) và H_2O (500 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 500 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 25

EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (50 g, hiệu suất 57%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{25}H_{30}N_2O_6$: 477,20; tìm thấy 476,9.

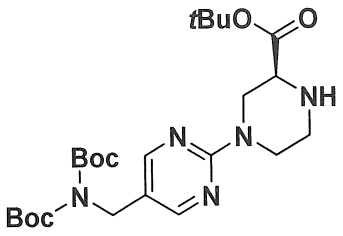
Bước 3: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl piperazin-2-cacboxylat

Dung dịch (*R*)-1,4-dibenzyl 2-*tert*-butyl piperazin-1,2,4-tricacboxylat (50 g, 110,01 mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc (20 mL) được thêm Pd/C (15 g, 10% trọng lượng). Huyền phù được khử khí dưới áp suất giảm và được khử bằng H_2 ba lần. Hỗn dịch được khuấy dưới H_2 (30 psi) ở 30°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, cặn được rửa bằng MeOH (5 x 200 mL), và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (17 g, hiệu suất 81%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_9H_{18}N_2O_2$: 187,15; tìm thấy 187,1.

Bước 4: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl 4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl-*N*-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-2-cacboxylat

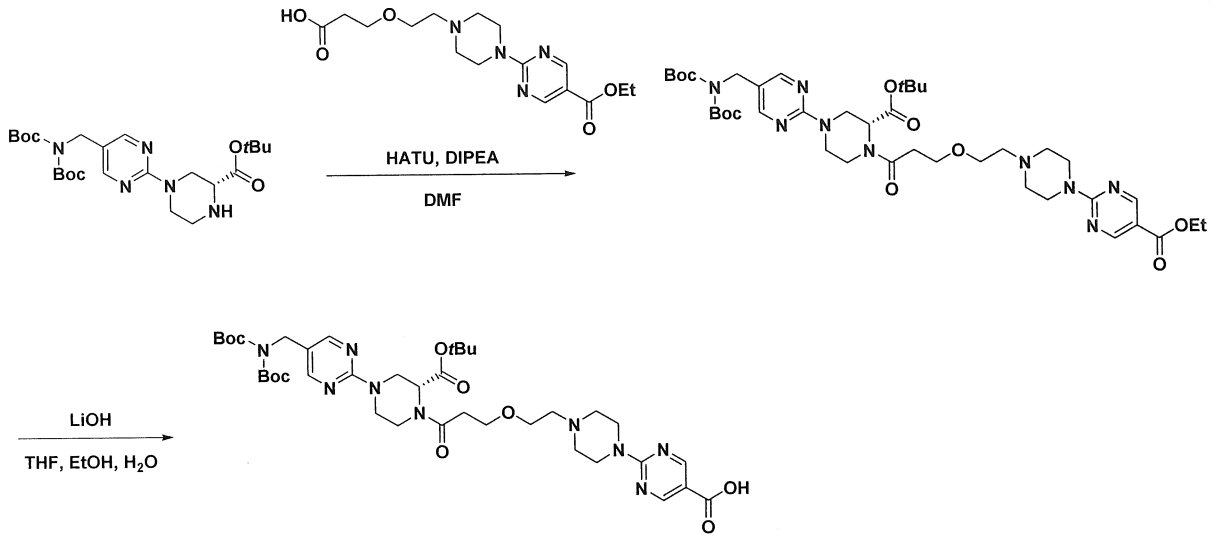
Huyền phù của (*R*)-*tert*-butyl piperazin-2-cacboxylat (8 g, 23,27 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl-*N*-*tert*-butoxycacbonyl ((2-cloropyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (5,20 g, 27,92 mmol, 1,2 đương lượng) trong MeCN (100 mL) được thêm K_2CO_3 (6,43 g, 46,54 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 80°C trong 12 giờ, tại thời điểm đó, nó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 100% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (9,2 g, hiệu suất 73%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{39}N_5O_6$: 494,30; tìm thấy 494,1.

Chất tạo khối AV. (S)-tert-butyl 4-(5-(((tert-butoxycacbonyl-N-tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-2-cacboxylat.



Chất tạo khối này được điều chế theo quy trình tương tự như đối với Chất tạo khối AU bằng cách sử dụng axit (2S)-piperazin-2-cacboxylic.

Chất tạo khối AW. Axit (R)-2-(4-(2-(3-(2-(tert-butoxycacbonyl)-4-(5-(((tert-butoxycacbonyl-N-tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp (R)-etyl 2-(4-(2-(3-(2-(tert-butoxycacbonyl)-4-(5-(((tert-butoxycacbonyl-N-tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat

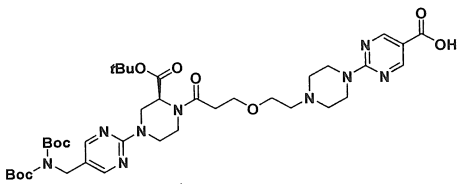
Dung dịch của (*R*)-*tert*-butyl 4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl-*N*-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-2-cacboxylat (5,3 g, 11,36 mmol, 1,0 đương lượng, TFA) trong DCM (80 mL) đã được thêm HATU (6,48 g, 17,05 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (7,92 mL, 45,45 mmol, 4,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó *tert*-butyl (2*R*)-4-(5-

((bis(*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-2-cacboxylat (5,61 g, 11,36 mmol, 1,0 đương lượng) đã được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, tại thời điểm đó NH_4Cl bão hoà (80 mL) được thêm vào. Pha hữu cơ được rửa bằng NH_4Cl bão hoà (5 x 80 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 9% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (8,4 g, hiệu suất 85%).

Bước 2: Tổng hợp axit (*R*)-2-(4-(2-(3-(2-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl-*N*-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

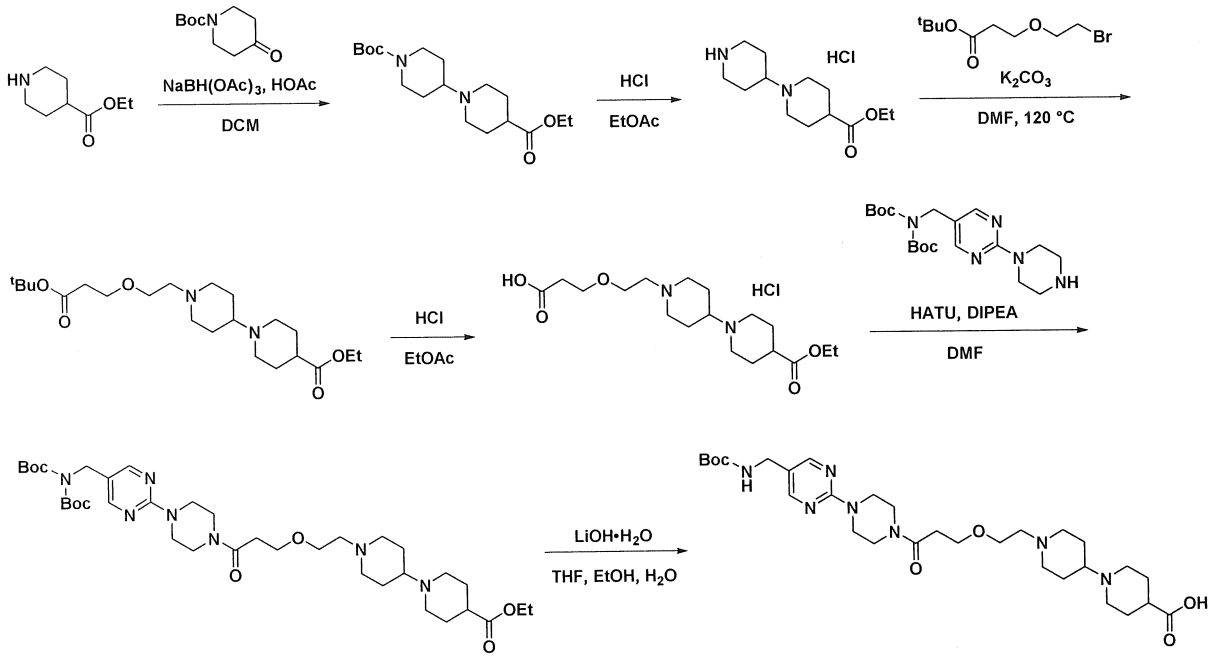
Hai lô riêng biệt có chứa dung dịch của (*R*)-etyl 2-(4-(2-(3-(2-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl-*N*-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylat (3,4 g, 4,11 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (16 mL), EtOH (8 mL) và H_2O (8 mL) được thêm vào $LiOH•H_2O$ (344,61 mg, 8,21 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng HCl 1N. Dung dịch được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và EtOH. Dung dịch sau đó được lọc, và chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (4 g, hiệu suất 59%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{38}H_{57}N_9O_{10}$: 800,43; tìm thấy 800,3.

Chất tạo khối AX. Axit (S)-2-(4-(2-(3-(2-(tert-butoxycacbonyl)-4-(5-(((tert-butoxycacbonyl-N-tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối AV bằng quy trình tương tự như đối với chất tạo khối AW.

Chất tạo khối AY. Axit 1'-(2-(3-(4-(5-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylic.



Bước 1: Tổng hợp 1'-*tert*-butyl 4-etyl [1,4'-bipiperidin]-1',4-dicacboxylat

Dung dịch etyl piperidin-4-cacboxylat (30 g, 150,57 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-cacboxylat (23,67 g, 150,57 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (300 mL) đã được thêm HOAc (6,00 mL, 104,95 mmol, 0,7 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó thêm $NaBH(OAc)_3$ (63,82 g, 301,13 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ, tại thời điểm đó H_2O (50 mL) được thêm vào. Pha nước được chiết bằng

DCM (3 x 15 mL) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (8 → 100 MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (30 g, hiệu suất 59%).

Bước 2: Tổng hợp etyl [1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylat

Dung dịch HCl trong EtOAc (200 mL) được thêm 1'-*tert*-butyl 4-etyl [1,4'-bipiperidin]-1',4-dicacboxylat (20 g, 58,74 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mong muốn là chất rắn màu trắng (15 g, muối HCl).

Bước 3: Tổng hợp etyl 1'-(2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy)etyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 3-(2-bromoetoxy)propanoat (6,46 g, 25,54 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (240 mL) đã được thêm K_2CO_3 (10,59 g, 76,61 mmol, 3,0 đương lượng) và etyl [1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylat (8 g, 25,54 mmol, 1,0 đương lượng, 2HCl). Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 12 giờ, tại thời điểm đó phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc, rửa bánh lọc bằng H_2O (20 mL), và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 11% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (6,6 g, hiệu suất 63%).

Bước 4: Tổng hợp axit 3-(2-(4-(etoxycacbonyl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)etoxy)propanoic

Dung dịch HCl trong EtOAc (70 mL) được thêm vào etyl 1'-(2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropoxy) etyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylat (6,6 g, 16,00 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, tại thời điểm đó

phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (6,5 g, hiệu suất 95%, 2HCl).

Bước 5: Tổng hợp etyl 1'-(2-(3-(4-(5-(((*N*,*N*-di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylat

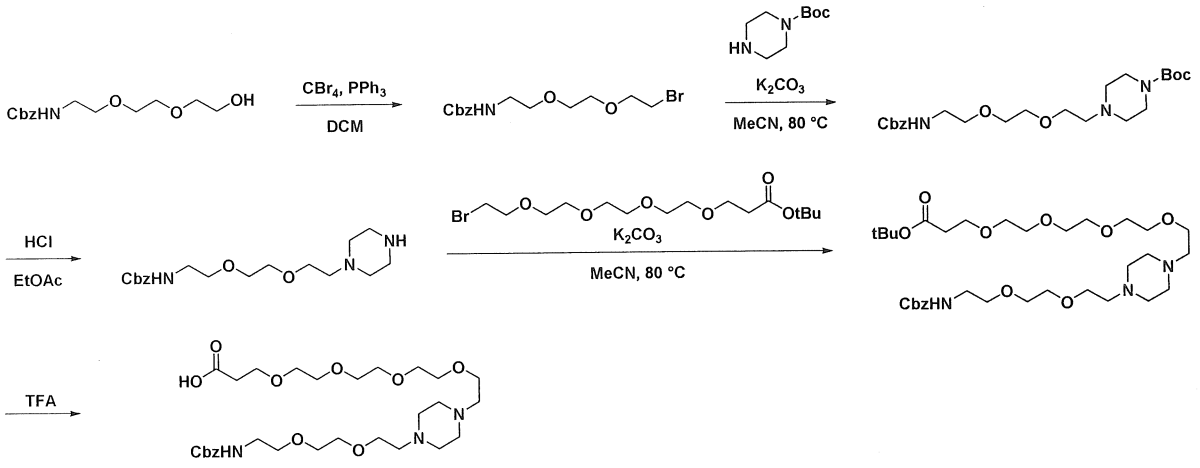
Dung dịch *tert*-butyl-*tert*-butoxycacbonyl((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)cacbamat (2,49 g, 6,33 mmol, 1,5 đương lượng) trong DMF (40 mL) đã được thêm DIPEA (9,74 mL, 55,89 mmol, 6,0 đương lượng) và HATU (5,31 g, 13,97 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó axit 3-(2-(4-(etoxycacbonyl)-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)etoxy) propanoic (4 g, 9,32 mmol, 1,0 đương lượng, 2HCl) đã được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ, tại thời điểm đó H_2O (5 mL) và EtOAc (20 mL) được thêm vào. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (1,6 g, hiệu suất 23%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{37}H_{61}N_7O_8$: 732,47; tìm thấy 732,6.

Bước 6: Tổng hợp axit 1'-(2-(3-(4-(5-(((*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylic

Dung dịch etyl 1'-(2-(3-(4-(5-(((*N*,*N*-di-*tert*-butoxycacbonyl)amino)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropoxy)etyl)-[1,4'-bipiperidin]-4-cacboxylat (1,4 g, 1,91 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (7,5 mL), EtOH (3,8 mL) và H_2O (3,8 mL)) đã được thêm $LiOH•H_2O$ (321,07 mg, 7,65 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược (5 → 38% MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (325 mg,

hiệu suất 22%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{30}H_{49}N_7O_6$: 604,38; tìm thấy 604,3.

Chất tạo khối AZ. Axit 1-(4-{2-[2-(2-{[(benzyloxy)cacbonyl]amino}etoxy)etoxy]etyl}piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oic.



Bước 1: Tổng hợp benzyl (2-(2-(2-bromoetoxy)etoxy)etyl)cacbamat

Dung dịch benzyl (2-(2-(2-hydroxyetoxy)etoxy)etyl)cacbamat (10 g, 35,30 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (300 mL) ở 0°C đã được thêm PPh3 (13,79 g , 52,59 mmol, 1,49 đương lượng) và CBr_4 (17,44 g, 52,59 mmol, 1,49 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1% → 25% EtOAc/ete dầu hỏa) thu được sản phẩm mong muốn (10,8 g, hiệu suất 88,4%) là dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl 4-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch benzyl (2-(2-(2-bromoetoxy)etoxy)etyl)cacbamat (10,8 g, 31,19 mmol, 1,0 đương lượng) và *tert*-butyl piperazin-1-cacboxylat (5,81 g, 31,19 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (100 mL) được thêm K_2CO_3 (4,31 g, 31,19 mmol, 1,0

đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 50% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (13,1 g, hiệu suất 93,0%) là dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp benzyl (2-(2-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)etoxy)etyl)cacbamat

Dung dịch *tert*-butyl 4-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)piperazin-1-cacboxylat (5,64 g, 12,49 mmol, 1,0 đương lượng) trong HCl/EtOAc (50 mL, 4 M) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (5,23 g, muối HCl thô) là dầu màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp *tert*-butyl 1-(4-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat

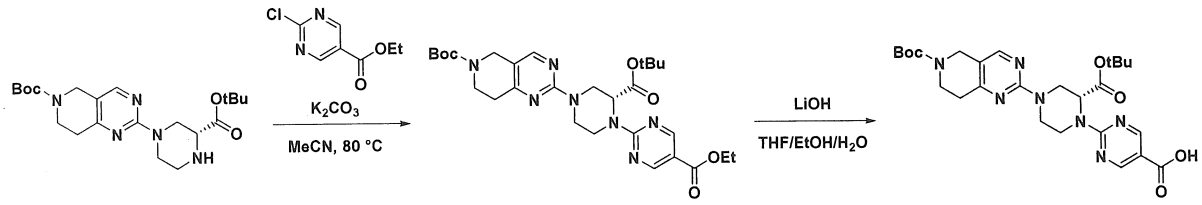
Dung dịch benzyl (2-(2-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)etoxy)etyl)cacbamat (13,3 g, 31,34 mmol, 1,0 đương lượng, 2HCl) và tert-butyl 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat trong MeCN (150 mL) đã được thêm K_2CO_3 (21,66 g, 156,71 mmol, 5,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (1% → 17% MeOH/DCM) thu được sản phẩm mong muốn (5,4 g, hiệu suất 26,3%) là dầu màu vàng.

Bước 5: Tổng hợp axit 1-(4-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oic

Dung dịch *tert*-butyl 1-(4-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat (2,4 g, 3,66 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp

phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (3,03 g, muối TFA) là dầu màu vàng.

Chất tạo khối BA. Axit (R)-2-(2-(tert-butoxycacbonyl)-4-(6-(tert-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



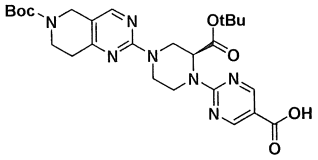
Bước 1: Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat

Chạy song song hai lô riêng biệt, mỗi lô chứa dung dịch (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (6 g, 14,30 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (3,95 g, 28,60 mmol, 2,0 đương lượng) trong MeCN (80 mL) đã được thêm etyl 2-cloropyrimidin-5-cacboxylat (3,20 g, 17,16 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và lọc, cặn được rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0% → 17% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (15 g, hiệu suất 91,5%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{28}H_{39}N_7O_6$: 570,31; tìm thấy 570,1.

Bước 2: Tổng hợp axit (*R*)-2-(2-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-(6-(*tert*-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic

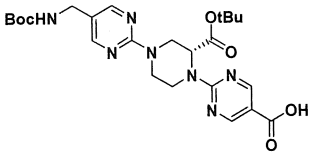
Dung dịch của (*R*)-*tert*-butyl 2-(3-(*tert*-butoxycacbonyl)-4-(5-(etoxycacbonyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-cacboxylat (15 g, 26,33 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (80 mL), EtOH (40 mL) và H_2O (40 mL) được thêm vào LiOH●H_2O (2,21 g, 52,66 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng HCl 1 N. Huyền phù thu được được lọc, và bánh rắn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (10,87 g, hiệu suất 75,9%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{26}H_{35}N_7O_6$: 542,27; tìm thấy 542,1.

Chất tạo khối BB. Axit (S)-2-(2-(tert-butoxycacbonyl)-4-(6-(tert-butoxycacbonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-cacboxylic.



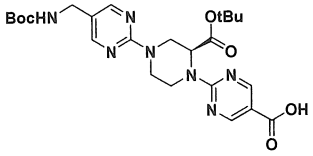
Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối AA theo quy trình tương tự như đối với chất tạo khối BA.

Chất tạo khối BC. Axit 2-[(2R)-2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



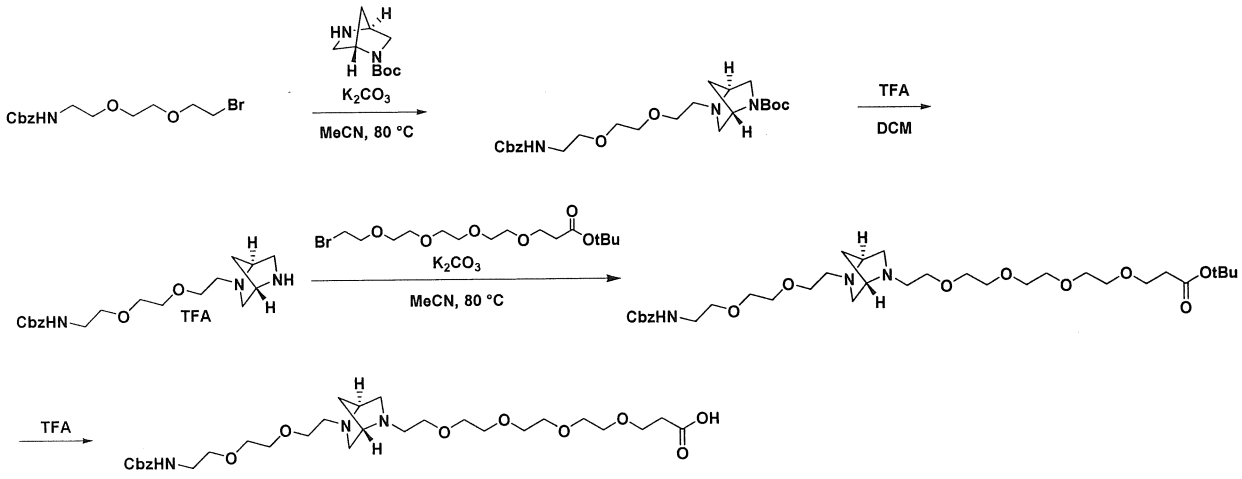
Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối AU theo quy trình tương tự như đối với chất tạo khối BA.

Chất tạo khối BD. Axit 2-[(2S)-2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-4-[5-({[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}metyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-cacboxylic.



Chất tạo khối này được điều chế từ chất tạo khối AV bằng một quy trình tương tự như đối với chất tạo khối BA.

Chất tạo khối BE. 15-(6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-1-((1S,4S)-5-(2-(2-(2-aminoetoxy)etoxy)etyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-on.



Bước 1: Tổng hợp (1*S*,4*S*)-*tert*-butyl 5-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacboxylat

Dung dịch (1*S*,4*S*)-*tert*-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacboxylat (2,85 g, 14,37 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (50 mL) đã được thêm K_2CO_3 (3,97 g, 28,75 mmol, 2,0 đương lượng) và benzyl (2-(2-(2-bromoetoxy)etoxy)etyl)cacbamat (4,98 g, 14,37 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp

được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 10% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (6,2 g, hiệu suất 93,0%) là dầu không màu. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{24}H_{37}N_3O_6$: 464,27; tìm thấy 464,2.

Bước 2: Tổng hợp benzyl (2-(2-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etoxy)etoxy)etyl)cacbamat

Dung dịch của (1*S*,4*S*)-*tert*-butyl 5-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-cacboxylat (6,2 g, 13,37 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (60 mL) được thêm TFA (20,7 mL, 279,12 mmol, 20,9 đương lượng). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ, tại thời điểm này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm ở 45°C để thu được sản phẩm thô mong muốn (10,5 g, 4TFA) là dầu màu nâu nhạt, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{19}H_{29}N_3O_4$: 364,22; tìm thấy 364,2.

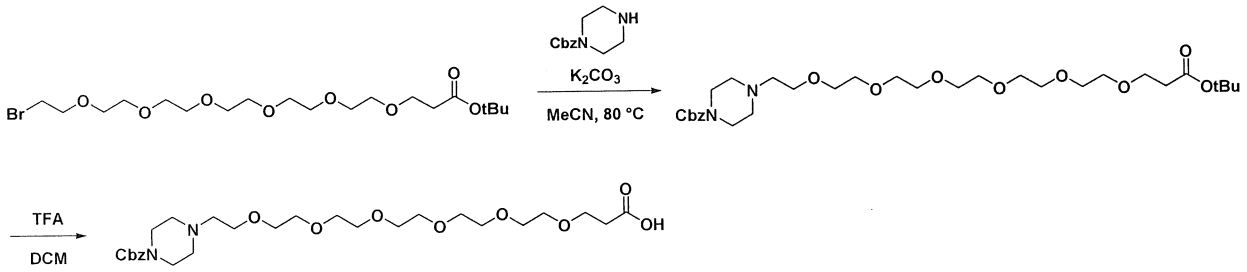
Bước 3: Tổng hợp *tert*-butyl 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat

Dung dịch benzyl (2-(2-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)etoxy)etoxy)etyl)cacbamat (5 g, 6,10 mmol, 1,0 đương lượng, 4TFA) trong MeCN (80 mL) được bổ sung K_2CO_3 (5,06 g, 36,61 mmol, 6,0 đương lượng) và *tert*-butyl 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat (2,35 g, 6,10 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 15% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (5,2g, hiệu suất 92,8%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{34}H_{57}N_3O_{10}$: 668,4; tìm thấy 668,4.

Bước 4: Tổng hợp axit 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oic

Dung dịch *tert*-butyl 1-((1*S*,4*S*)-5-(3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-yl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat (5,2 g, 5,66 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (47,3 mL, 638,27 mmol, 112,75 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm ở 45°C. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo (2 → 35% MeCN/H_2O (0,05% NH_4OH)) thu được sản phẩm mong muốn (1,88 g, hiệu suất 54,3%) là dầu màu nâu nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{30}H_{49}N_3O_{10}$: 612,34; tìm thấy 612,3.

Chất tạo khối BF. 21-(6-((4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-1-(piperazin-1-yl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-on.



Bước 1: Tổng hợp benzyl 4-(23,23-dimetyl-21-oxo-3,6,9,12,15,18,22-heptaoxatetracosyl) piperazin-1-cacboxylat

Dung dịch *tert*-butyl 1-bromo-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-oat (5 g, 10,56 mmol, 1,0 đương lượng) và benzyl piperazin-1-cacboxylat (2,62 mL, 11,62 mmol, 1,1 đương lượng, HCl) trong MeCN (50 mL) được thêm K_2CO_3 (4,38 g, 31,69 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 10 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, phần bánh rắn được rửa bằng EtOAc (3 x 3 mL), và dịch

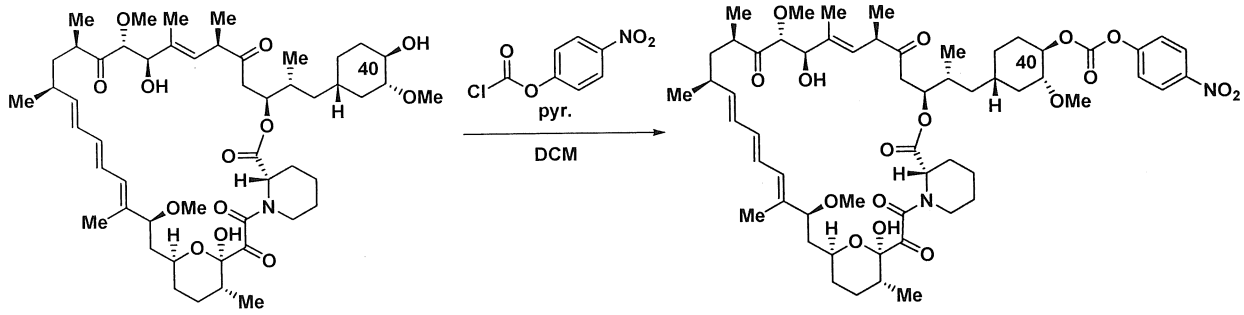
lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 10% MeOH/EtOAc) thu được sản phẩm mong muốn (4 g, hiệu suất 61,8%) là chất lỏng màu đỏ.

Bước 2: Tổng hợp axit 1-(4-((benzyloxy)cacbonyl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-1-oic

Dung dịch benzyl 4-(23,23-dimetyl-21-oxo-3,6,9,12,15,18,22-heptaoxatetracosyl)piperazin-1-cacboxylat (1,8 g, 2,94 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (10 mL) được thêm TFA (10 mL). Dung dịch được khuấy trong 0,5 giờ. Dung dịch sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Thêm DCM (30 mL) vào cặn và sau đó cô đặc dung dịch dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (1,6 g, 2,87 mmol, TFA) là chất lỏng màu đỏ.

Điều chế monome Rapamyxin.

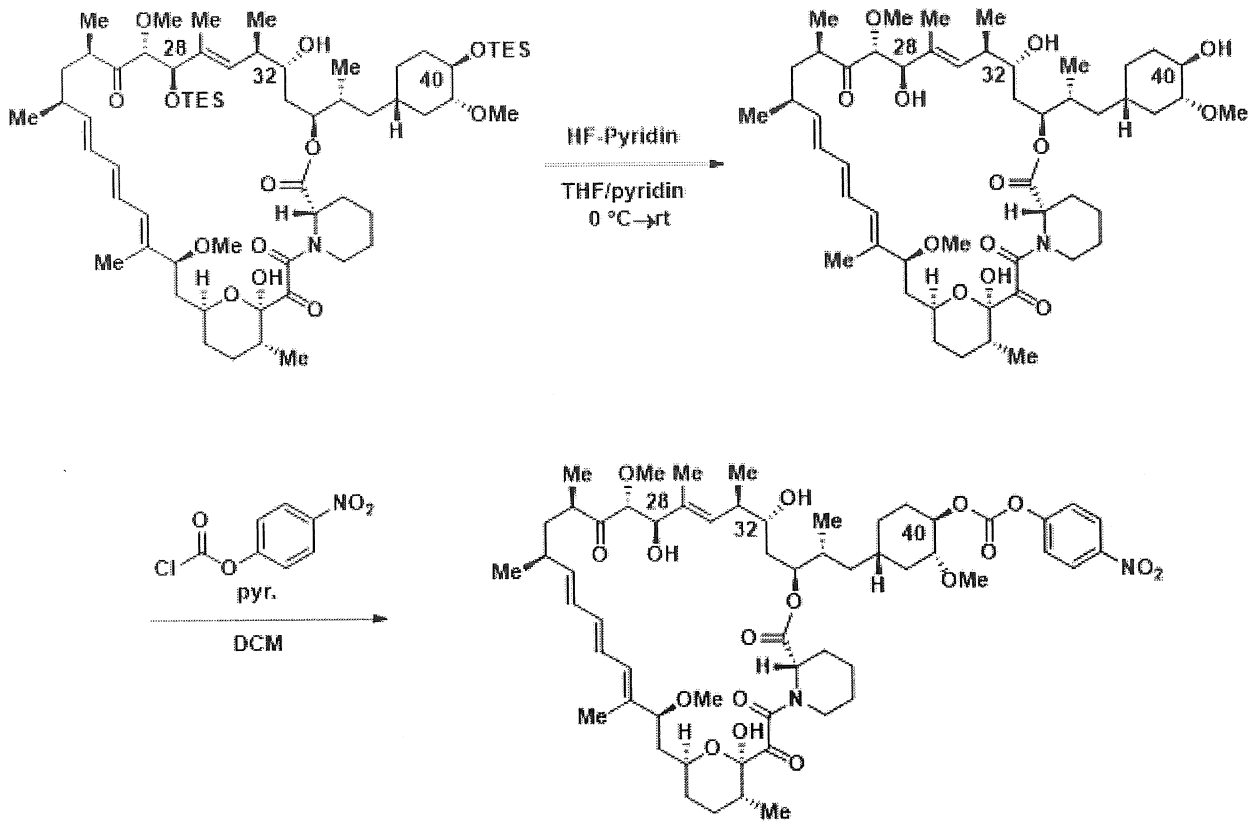
Monome 1. 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Dung dịch rapamyxin (30,10 g, 32,92 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (148,9 mL) được thêm pyridin (29,6 mL, 367 mmol, 11,1 đương lượng). Dung dịch được làm lạnh đến -78°C và sau đó thêm p-nitrophenyl clorofocmat (12,48 g, 61,92 mmol, 1,9 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được thêm DCM và dung dịch sau đó được đổ vào H_2O. Lớp nước được chiết xuất bằng DCM và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng

gel (0 → 50% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm (23,1 g, hiệu suất 59,2%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{82}N_2O_{17}$: 1101,55; tìm thấy 1101,6.

Monome 2. 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Bước 1: Tổng hợp 32(*R*)-hydroxy rapamyxin

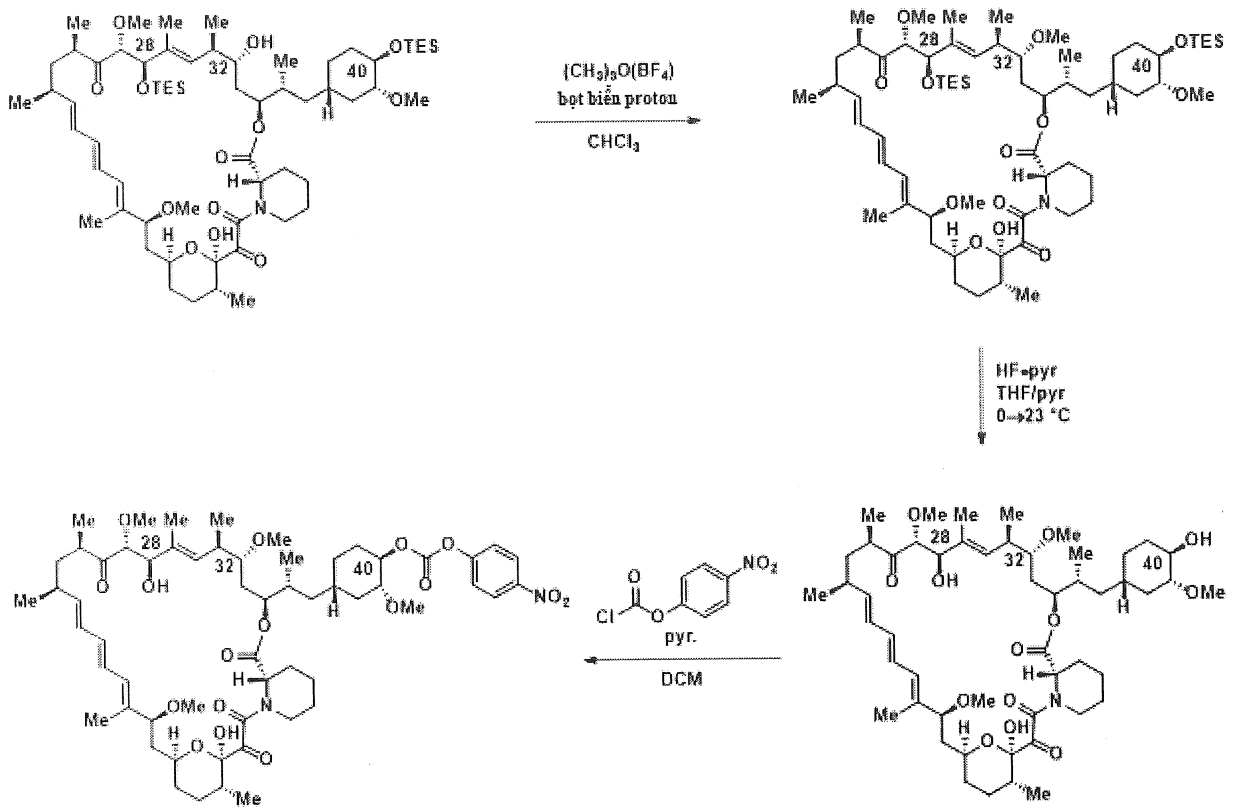
Dung dịch 32(*R*)-hydroxy-28,40-bistrietylsilyl rapamyxin (3,64 g, 3,18 mmol, 1 đương lượng) trong THF (41,8 mL) được xử lý bằng pyridin (20,8 mL, 258 mmol, 81 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch được xử lý từng giọt với 70% HF-pyridin (4,60 mL, 159 mmol, 50 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trở lại 0°C và cẩn thận thêm vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước đá lạnh (400 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL) và pha hữu cơ được rửa bằng 75 mL các phần của H_2O, dung dịch

$NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Dung dịch hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được dầu màu vàng nhạt tạo ra bọt cứng dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20 → 40% axeton/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn vô định hình màu trắng (1,66 g, hiệu suất 57%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{51}H_{81}NO_{13}$: 938,56; tìm thấy 938,7; *m/z*: [M - H] tính toán đối với $C_{51}H_{81}NO_{13}$: 914,56; tìm thấy 914,7.

Bước 2: Tổng hợp 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

Huyền phù của sàng phân tử 4Å dạng bột (6,0 g) trong DCM (130 mL) được thêm 32(R)-hydroxy rapamyxin (6,00 g, 6,55 mmol, 1,0 đương lượng). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút, pyridin (5,99 mL, 74,0 mmol, 11,3 đương lượng) được thêm vào. Sau đó, huyền phù được làm lạnh đến -15°C và sau đó thêm 4-nitrophenylclorofocmat (1,78 g, 8,84 mmol, 1,4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong 2 giờ và sau đó được lọc, và tấm lọc được rửa bằng DCM (140 mL). Dịch lọc được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà (130 mL), H_2O (130 mL) và nước muối (130 mL), làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20 → 50% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm (4,44 g, hiệu suất 63%) dưới dạng bọt cứng màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{84}N_2O_{17}$: 1103,57; tìm thấy 1103,5.

Monome 3. 32(*R*)-metoxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Bước 1: Tổng hợp 32(*R*)-metoxy-28,40-bistrietylsilyl rapamyxin

Thêm Proton Sponge® (7,17 g, 33,5 mmol, 10,0 đương lượng) cùng với rây phân tử 4 Å mới làm khô (4 g) vào một dung dịch đã được khuấy gồm 32(*R*)-hydroxy-28,40-bistrietylsilyl rapamyxin (3,83 g, 3,34 mmol, 1,0 đương lượng) trong cloroform (95,8 mL). Dung dịch được khuấy trong 1 giờ trước khi thêm trimetyloxoni tetrafloroborat (4,95 g, 33,5 mmol, 10,0 đương lượng, được làm khô bằng cách đun nóng dưới áp suất giảm ở 50°C trong 1 giờ trước khi sử dụng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa tuần tự bằng dung dịch nước HCl 1 M (2 lần), dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước, sau đó làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (10 → 20% EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng đã bị nhiễm 3% trọng lượng Proton Sponge®. Phần còn lại được hấp thụ trong MTBE và được rửa bằng dung dịch nước HCl 1 M, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khô,

sau đó cô cạn dưới áp suất giảm thấy tạo bọt màu vàng (3,15 g, hiệu suất 81,2%). LCMS (ESI) *m/z*: [M - TES + H_2O] tính toán đối với $C_{64}H_{111}NO_{13}Si_2$: 1061,68; tìm thấy 1061,9.

Bước 2: Tổng hợp 32(*R*)-metoxy rapamyxin

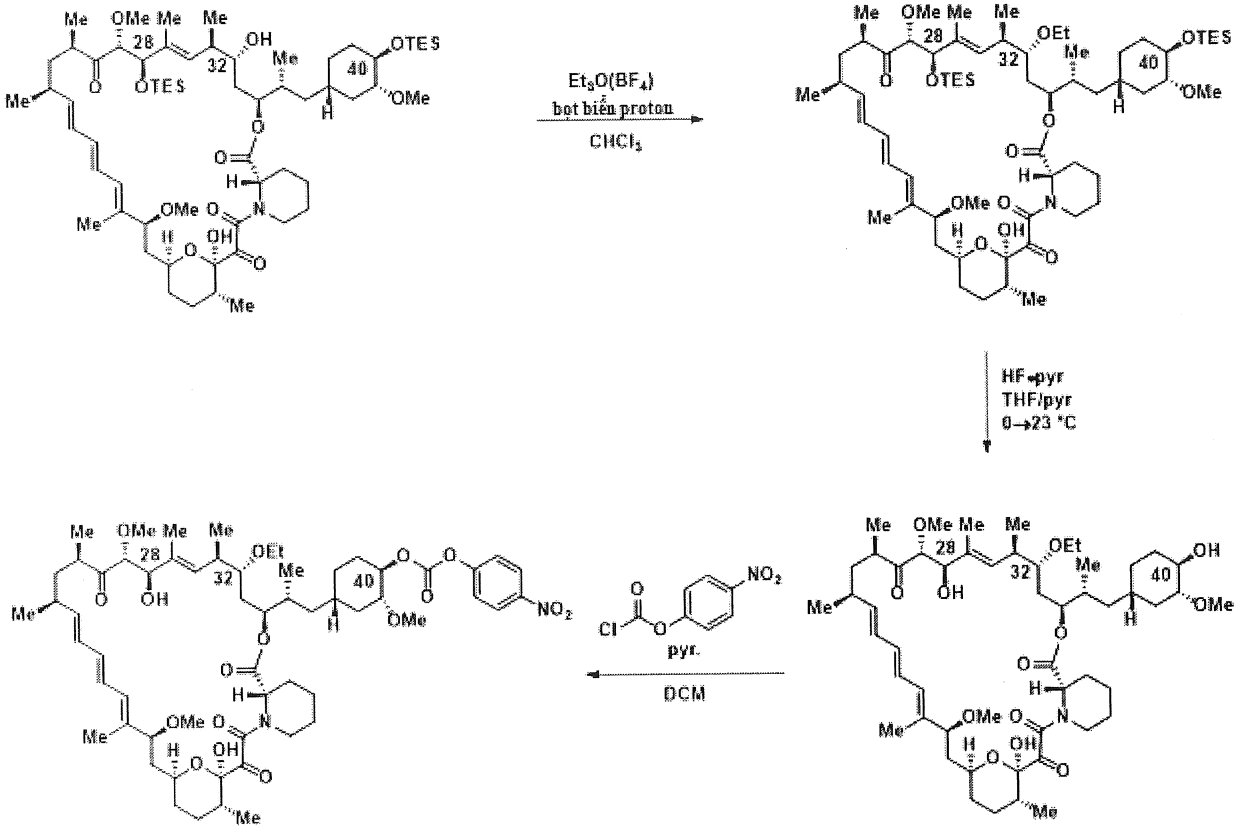
Dung dịch đã khuấy gồm 32(*R*)-metoxy-28,40-bistrietylsilyl rapamyxin (1,11 g, 0,958 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (12,6 mL) và pyridin (6,30 mL) trong lọ nhựa được thêm từng giọt 70% HF-pyridin (2,22 mL, 76,6 mmol, 80,0 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút trước khi được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 3 giờ, khi HPLC cho thấy tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và đổ từ từ vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước đá lạnh (50 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước, ngâm nước muối, làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn màu vàng được hòa tan trong MeOH (5 mL) và thêm từng giọt vào H_2O (50 mL) để tạo ra kết tủa màu trắng. Sau khi khuấy trong 15 phút, bùn được lọc trên phễu xốp trung bình và bánh được rửa bằng H_2O (2 lần). Chất rắn sau đó được hòa tan trong MeCN (50 mL) và được đông khô qua đêm để tạo ra sản phẩm là chất rắn màu trắng (780 mg, hiệu suất 87%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{52}H_{83}NO_{13}$: 952,58; tìm thấy 952,4.

Bước 3: Tổng hợp 32(*R*)-metoxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

Dung dịch 32(*R*)-metoxy rapamyxin (4,50 g, 4,84 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (180 mL) được thêm vào sàng phân tử 4Å dạng bột (6,0 g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó pyridin (3,91 mL, 48,4 mmol, 10 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C và 4-nitrophenylclorofocmat (0,990 g, 4,91 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào một phần. Để phản ứng làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng

được làm lạnh đến 0°C và 4-nitrophenylclorofocmat (250 mg, 1,24 mmol, 0,3 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng đệm celite và miếng đệm được rửa bằng DCM (140 mL). Dịch lọc được rửa bằng H_2O (120 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 120 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20 → 50% EtOAc/hex) để thu được bọt cứng màu trắng. Vật liệu được đưa lên MeCN trong thời gian đó một chất rắn màu trắng hình thành. Chất rắn được lọc, rửa bằng MeCN bổ sung và để khô trong không khí để tạo ra sản phẩm (4,51 g, hiệu suất 85%). LCMS (ESI) *m/z* [M + Na] tính toán đối với $C_{59}H_{86}N_2O_{17}$: 1117,58; tìm thấy 1117,6.

Monome 4. 32(*R*)-etoxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Bước 1: Tổng hợp 32(*R*)-etoxy-28,40-bistrietylsilyl rapamyxin

Dung dịch 32(*R*)-hydroxy-28,40-bistrietylsilyl rapamyxin (773 mg, 0,675 mmol, 1,0 đương lượng) trong cloroform (19 mL) được xử lý với *N,N,N',N'*-tetrametyl-1,8-naphtalendiamin (1,85 g, 8,63 mmol, 12,8 đương lượng) cùng với sàng phân tử 4Å mới làm khô. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và được xử lý bằng trietyloxoni tetrafloroborat (1,51 g, 7,95 mmol, 11,8 đương lượng) trong một phần ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM và lọc qua Celite, rửa đệm lọc bằng DCM bổ sung. Các dịch lọc gộp lại được rửa hai lần bằng HCl 1M, một lần bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và cô đặc đến cặn. Phần cặn thô được xử lý bằng MTBE và được lọc để loại bỏ chất không hòa tan phân cực. Dịch lọc được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (5 → 25% EtOAc/hex) để thu được sản phẩm ở dạng bọt (516 mg, hiệu suất 65%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{65}H_{113}NO_{13}Si_2$ 1194,77; tìm thấy 1194,6.

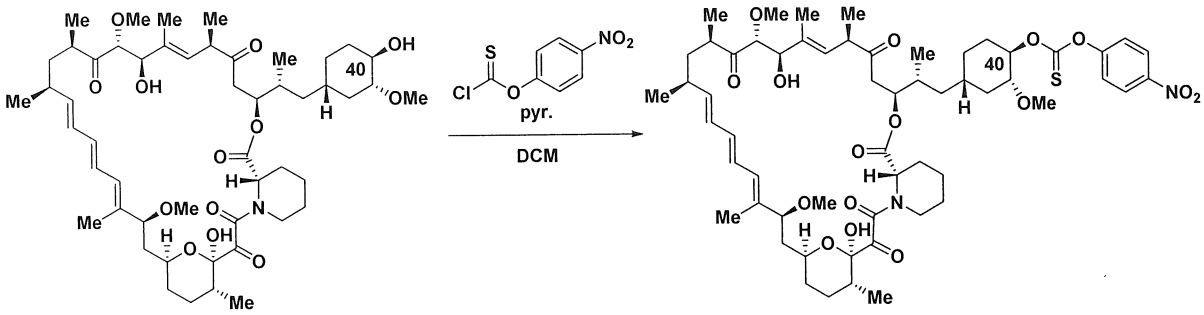
Bước 2: Tổng hợp 32(*R*)-etoxy rapamyxin

Dung dịch 32(*R*)-etoxyetoxy-28,40-bistrietylsilyl rapamyxin (131 mg, 0,112 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (1,3 mL) ở 0°C đã được thêm pyridin (271 µL, 3,35 mmol), 3,4 đương lượng) tiếp theo là 70% HF-pyridin (51 µL, 1,8 mmol, 1,8 đương lượng). Bình phản ứng được đậy nắp và bảo quản trong tủ lạnh trong 3 ngày, lúc này hỗn hợp phản ứng được đổ vào $NaHCO_3$ bão hòa lạnh (20 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl 1 M (2 x 20 mL), dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) và ngâm nước muối. Làm khô dung dịch trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Phần cặn được hấp thụ trong MeOH (1,5 mL) và thêm từng giọt vào H_2O (20 mL). Chất rắn được lọc và rửa bằng H_2O bổ sung để tạo ra sản phẩm (53 mg, hiệu suất 51%) là bột màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{53}H_{85}NO_{13}$: 966,59; tìm thấy 966,5.

Bước 3: Tổng hợp 32(*R*)-etoxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

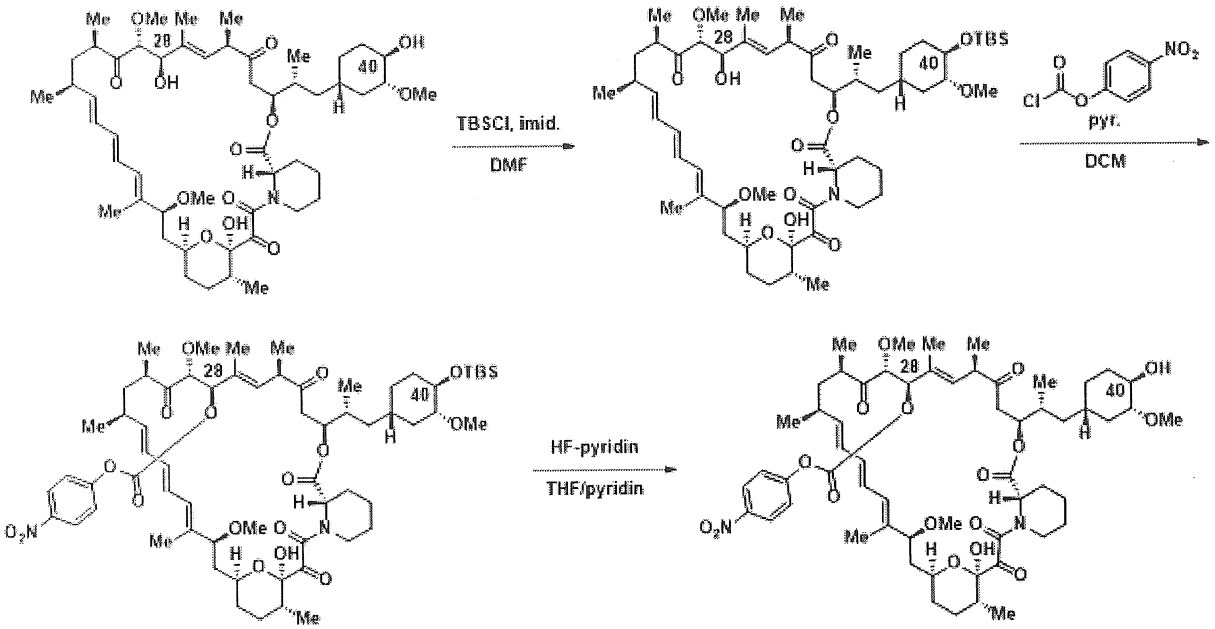
Dung dịch 0,03 M chứa 32(*R*)-etoxy rapamyxin (1,0 đương lượng) trong DCM được thêm vào sàng phân tử 4Å dạng bột. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó pyridin (10 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến -10°C và 4-nitrophenylclorofocmat (1,0 đương lượng) được thêm vào một phần. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy cho đến khi tiêu thụ 32(*R*)-etoxy rapamyxin, được xác định bằng phân tích LCMS. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm celite và miếng đệm được rửa bằng DCM. Dịch lọc được rửa bằng H_2O và $NaHCO_3$ bão hòa, pha hữu cơ sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20 → 50% EtOAc/hex) để tạo ra sản phẩm.

Monome 5. 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)thiocacbonat rapamyxin.



Dung dịch rapamyxin (4,00 g, 4,38 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (20 mL) ở -78°C được thêm pyridin (4,0 mL, 49 mmol, 11,2 đương lượng), tiếp theo là dung dịch O-(4-nitrophenyl)clorothiocacbonat (1,19 g, 5,47 mmol, 1,3 đương lượng) trong DCM (8,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến -20°C và khuấy trong 48 giờ. Sau đó, hexan (40 mL) được thêm vào và huyền phù thu được được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (15/25/60 EtOAc/DCM/hexan sau đó 20/25/55 EtOAc/DCM/hexan) để tạo ra sản phẩm (3,09 g, 64,4% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{82}N_2O_{16}S$: 1117,53; tìm thấy 1117,5.

Monome 6. 28-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Bước 1: Tổng hợp 40-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin

Dung dịch rapamyxin (1,00 g, 1,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (4 mL) ở nhiệt độ phòng đã được thêm imidazol (0,22 g, 3,2 mmol, 2,9 đương lượng) sau đó là tert-butyldimetylsilyl clorua (0,176 g, 1,17 mmol, 1,07 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với DCM (100 mL) và rửa bằng 20% LiCl trong nước (3 x 20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (20 → 40% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm (950 mg, hiệu suất 75%) là thủy tinh màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H_2O] tính toán đối với $C_{57}H_{93}NO_{13}Si$: 1045,65; tìm thấy 1045,9.

Bước 2: Tổng hợp 28-*O*-(4-nitrophenoxycacbonyl)-40-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl) rapamyxin

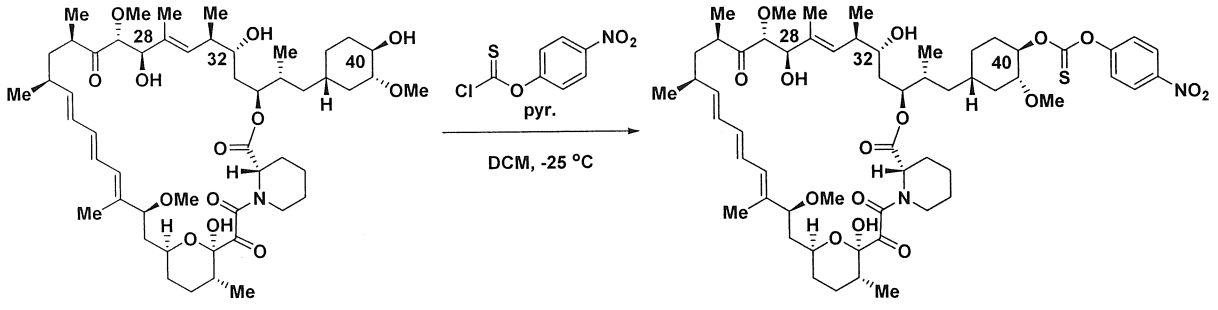
Dung dịch 40-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin (0,845 g, 0,822 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ phòng đã được thêm pyridin (0,9 mL,

10 mmol, 12,1 đương lượng) sau đó là 4-nitrophenyl clorofocmat (0,373 g, 1,85 mmol, 2,25 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng DCM (150 mL) và dung dịch này được rửa tuần tự bằng $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), axit xitric 10% (2 x 20 mL), và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (30 → 100% MeCN/H_2O) để tạo ra sản phẩm (930 mg, hiệu suất 95%) là bọt màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{64}H_{96}N_2O_{17}Si$: 1193,66; tìm thấy 1193,7.

Bước 3: Tổng hợp 28-*O*-(4-nitrophenoxycacbonyl) rapamyxin

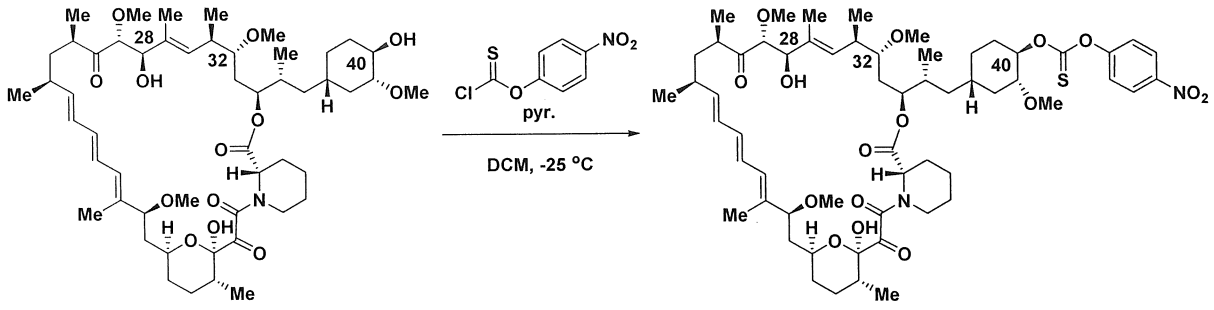
Dung dịch 28-*O*-(4-nitrophenoxycacbonyl)-40-O-(*tert*-butyldimetylsilyl)rapamyxin (0,930 g, 0,779 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (10,7 mL) được thêm pyridin (3,78 mL, 46,8 mmol, 60,1 đương lượng) sau đó bổ sung từng giọt 70% HF-pyridin (0,91 mL, 31,2 mmol, 40,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được đổ từ từ vào $NaHCO_3$ bão hoà trong nước đá lạnh (20 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (30 → 100% MeCN/H_2O) để thu được sản phẩm (200 mg, hiệu suất 24%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{82}N_2O_{17}$: 1101,55; tìm thấy 1101,3.

Monome 7. 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)thiocacbonat rapamyxin.



Dung dịch 32(*R*)-hydroxy rapamyxin (2,80 g, 3,06 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (28 mL) được thêm pyridin (27,6 mL, 34 mmol, 11 đương lượng) và sàng phân tử 4Å khô (2,8 g). Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại thời điểm này hỗn hợp được làm lạnh đến -25°C và dung dịch *O*-(4-nitrophenyl)clorothiofocmat (0,798 g, 3,67 mmol, 1,2 đương lượng) trong DCM (6 mL) đã được thêm vào. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau 21 giờ được lọc qua Celite. Dịch lọc được phân chia giữa DCM và H_2O và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (2,15 g, hiệu suất 64%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{84}N_2O_{16}S$: 1119,54; tìm thấy 1120,0.

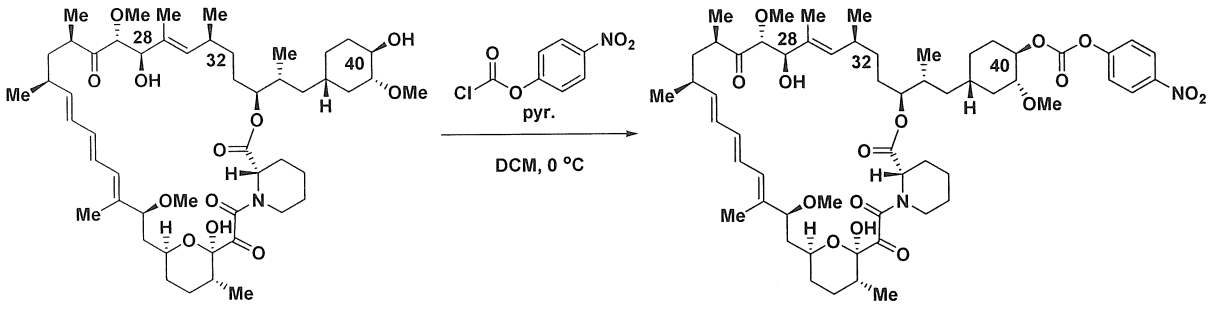
Monome 8. 32(*R*)-metoxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)thiocacbonat rapamyxin.



Dung dịch 32(*R*)-metoxy rapamyxin (6,69 g, 7,19 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (67 mL) được thêm pyridin (6,6 mL, 81 mmol, 11 đương lượng) và sàng phân tử 4Å được làm khô (6,7 g). Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại thời điểm này hỗn hợp được làm lạnh đến -25°C và dung dịch *O*-(4-nitrophenyl)clorothiofocmat (1,88 g, 8,63 mmol, 1,20 đương lượng) trong DCM (13 mL) đã được thêm vào. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau 21 giờ được lọc qua Celite. Dịch lọc được phân chia giữa DCM và H_2O và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong

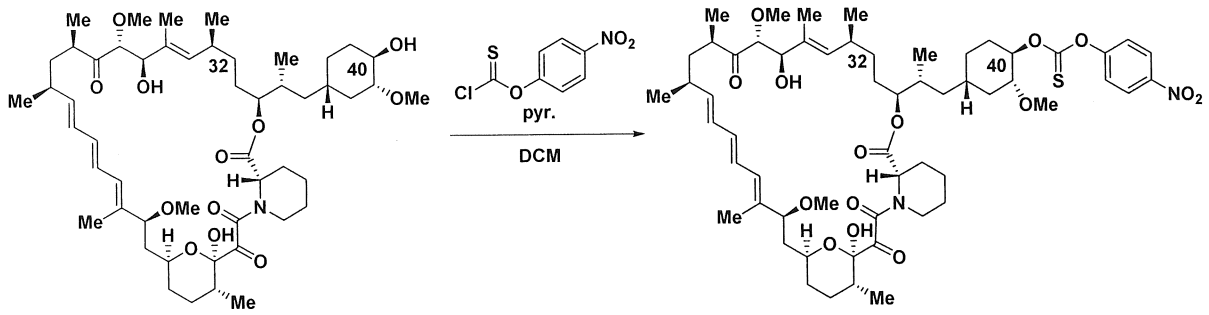
muốn là chất rắn màu trắng (5,1 g, hiệu suất 64%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{59}H_{86}N_2O_{16}S$: 1133,56; tìm thấy 1134,1.

Monome 9. 32-deoxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Dung dịch 32-deoxy rapamyxin (0,623 g, 0,692 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (24,7 mL) được thêm vào sàng phân tử 4 Å (600 mg). Hỗn dịch được khuấy trong 1 giờ và sau đó pyridin (557 µL, 6,92 mmol, 10 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và sau đó *O*-(4-nitrophenyl)clorofocmat (175 mg, 1,03 mmol, 1,7 đương lượng) được thêm vào. Đun nóng phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ, lúc này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 10% MeOH/DCM) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,61 g, hiệu suất 82%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{84}N_2O_{16}$: 1087,57; tìm thấy 1087,6.

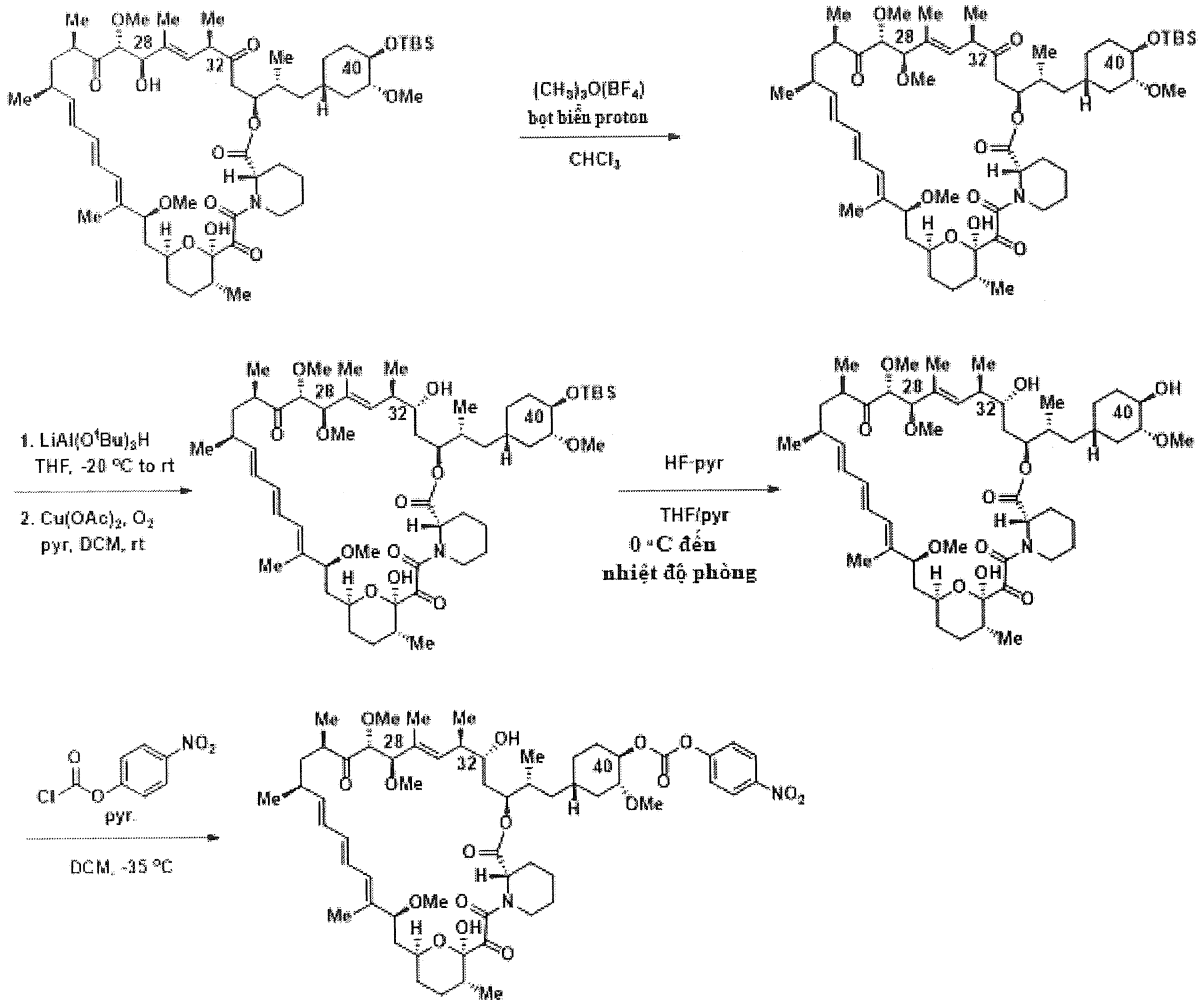
Monome 10. 32-deoxy 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl)thiocacbonat rapamyxin.



Dung dịch 0,2 M của 32-deoxy rapamyxin(1,0 đương lượng) trong DCM ở -78°C được thêm pyridin (11,2 đương lượng), tiếp theo là dung dịch 0,7 M của *O*-(4-

nitrophenyl)clorothiocacbonat (1,3 đương lượng) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến -20°C và khuấy cho đến khi tiêu thụ nguyên liệu ban đầu, như được xác định bằng phân tích LCMS. Hexan sau đó được thêm vào và huyền phù thu được được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel để cung cấp sản phẩm.

Monome 11. 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Bước 1: Tổng hợp 28(*R*)-metoxy 40(*R*)-*O-tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin

Dung dịch 40(*R*)-*O-tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin (4,00 g, 4,89 mmol, 1,0 đương lượng) trong cloroform (67 mL) được thêm bọt biển proton (11,2 mL, 52,3 mmol, 13 đương lượng) và rây phân tử 4Å đã làm khô (5,8 g). Hỗn dịch được khuấy

ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại đó trimetyloxoni tetrafloroborat (7,21 g, 48,8 mmol, 12,5 đương lượng) được thêm vào. Sau 4 giờ, huyền phù được lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa tuần tự bằng dung dịch nước HCl 2 N, $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, sau đó làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (2,1 g, hiệu suất 52%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{95}NO_{13}Si$: 1064,65; tìm thấy 1065,26.

Bước 2: Tổng hợp 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin

Dung dịch 28(*R*)-metoxy 40(*R*)-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin (2,13 g, 2,04 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (31 mL) ở -20°C được thêm vào dung dịch nhỏ giọt lithi tri-*tert*-butoxyalumin hydrit trong THF (1 M, 4,09 mL, 4,09 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau 3 giờ được thêm vào dung dịch gồm H_2O (4 mL), EtOAc (31 mL), và axit xitric 2M trong nước (4 mL) ở 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp đã được phân vùng, và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được đổ vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (60 mL) ở 0°C. Các lớp được phân chia, và lớp hữu cơ được làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng thô (2,32 g). Chất rắn thô được hòa tan trong DCM (12 mL) và sau đó pyridin (241 µL, 2,98 mmol, 1,5 đương lượng), sàng phân tử 4Å làm khô (2,1 g), và axetat cupric (0,27 g, 1,49 mmol, 0,7 đương lượng) được thêm vào. Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn dịch được phun bằng O_2 và sau đó được giữ trong môi trường O_2 trong 30 phút. Sau 2 giờ, hỗn hợp được lọc qua Celite và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (307 mg, hiệu suất 14%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{97}NO_{13}Si$: 1066,66; tìm thấy 1067,0.

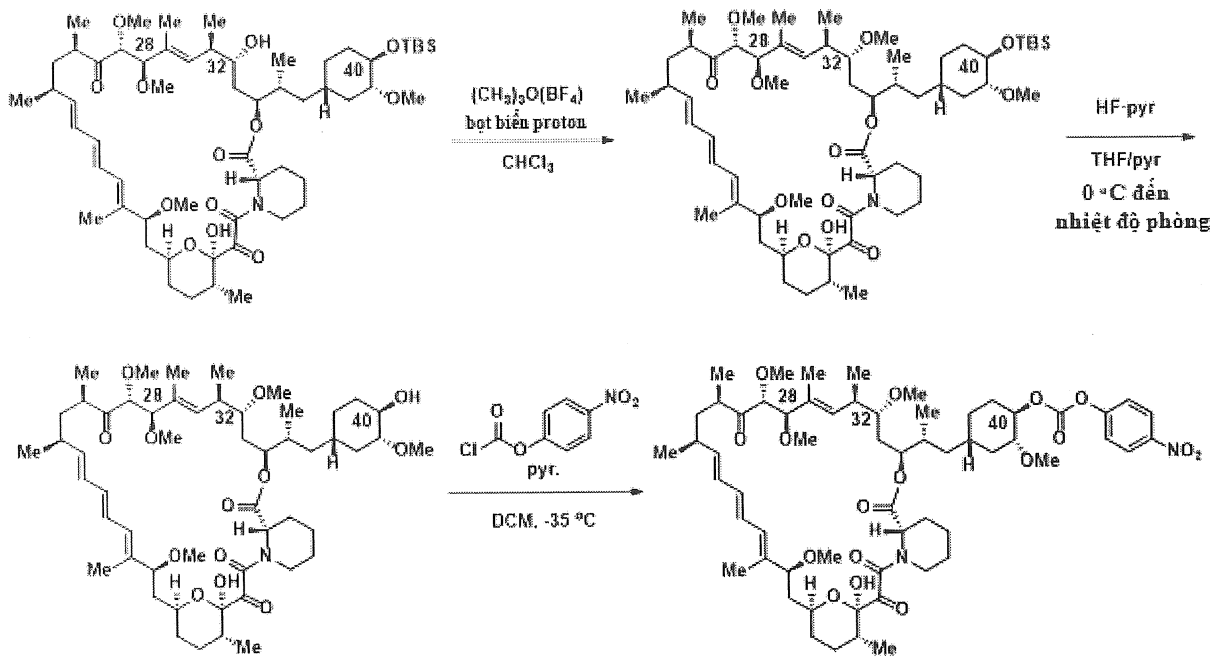
Bước 3: Tổng hợp 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-hydroxy rapamyxin

Dung dịch 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin (0,307 g, 0,294 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (4 mL) trong lọ polypropylen ở 0°C được thêm pyridin (1,42 mL, 17,6 mmol, 60,0 đương lượng) sau đó là 70% HF-pyridin (0,34 mL, 11,7 mmol, 40 đương lượng). Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 21 giờ, tại thời điểm đó dung dịch được đổ vào $NaHCO_3$ bão hòa trong nước ở 0°C. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối, sau đó làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (146 mg, hiệu suất 53%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{52}H_{83}NO_{13}$: 952,58; tìm thấy 952,8.

Bước 4: Tổng hợp 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

Dung dịch 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-hydroxy rapamyxin (0,66 g, 0,71 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (3 mL) đã được thêm pyridin (0,64 mL, 7,9 mmol, 11 đương lượng) và rây phân tử 4 Å đã làm khô (0,66 g). Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại thời điểm này, hỗn hợp được làm lạnh đến -35°C và *O*-(4-nitrophenyl)clorofocmat (0,17 g, 0,85 mmol, 1,2 đương lượng) được thêm vào. Sau 3 giờ, DCM (5 mL) được thêm vào và huyền phù được lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa bằng H_2O, làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,44 g, hiệu suất 57%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{59}H_{86}N_2O_{17}$: 1117,58; tìm thấy 1118,0.

Monome 12. 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-metoxy 40(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Bước 1: Tổng hợp 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-metoxy 40(*R*)-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin

Dung dịch 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-hydroxy 40(*R*)-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin (1,15 g, 1,10 mmol, 1,0 đương lượng) trong cloroform (19 mL), bọt biển proton (3,22 mL, 15,0 mmol, 14 đương lượng) và sàng phân tử 4Å đã làm khô (2,3 g). Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại đó trimetyloxoni tetrafloroborat (2,07 g, 14,0 mmol, 12,7 đương lượng) được thêm vào. Sau 4 giờ huyền phù được lọc qua Celite và dịch lọc được rửa bằng HCl 1N, H_2O, và $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{59}H_{99}NO_{13}Si$: 1080,68; tìm thấy 1081,2.

Bước 2: Tổng hợp 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-metoxy rapamyxin

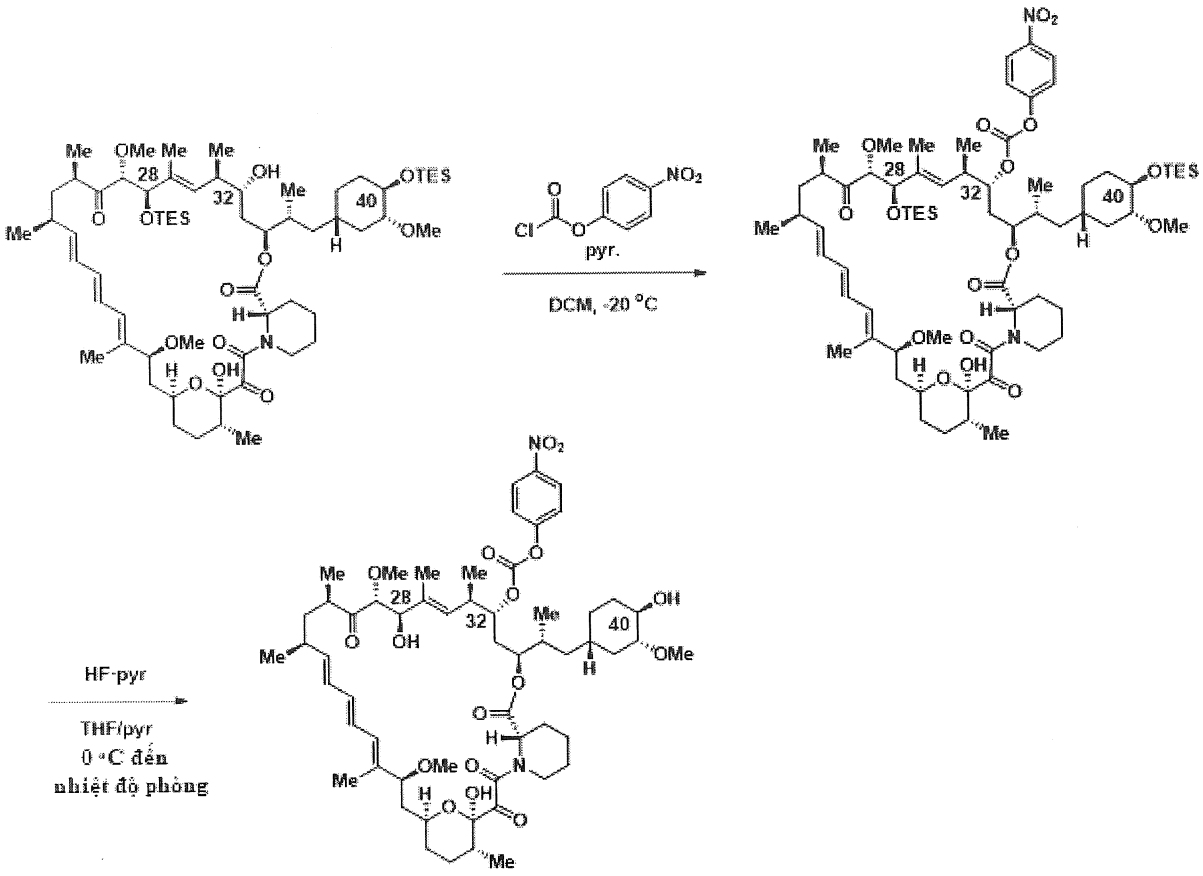
Dung dịch 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-metoxy 40(*R*)-*O*-*tert*-butyldimetylsilyl rapamyxin trong THF (4 mL) trong lọ polypropylen ở 0°C đã được thêm pyridin

(1,13 mL) , 14,2 mmol, 12,9 đương lượng) tiếp theo là 70% HF-pyridin (0,27 mL, 9,42 mmol, 8,6 đương lượng). Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 41 h, tại thời điểm đó dung dịch được đổ vào $NaHCO_3$ bão hoà trong nước ở 0°C. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối, sau đó làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (516 mg, hiệu suất 49% ở 2 bước). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{53}H_{85}NO_{13}$: 966,59; tìm thấy 967,0.

Bước 3: Tổng hợp 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-metoxy 40(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

Dung dịch 28(*R*)-metoxy 32(*R*)-metoxy rapamyxin (0,30 g, 0,32 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1,4 mL) được thêm pyridin (0,29 mL, 3,5 mmol, 11 đương lượng) và rây phân tử 4 Å đã làm khô (0,30 g). Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại thời điểm đó, nó được làm lạnh đến -35°C và O-(4-nitrophenyl)clorofocmat (0,08 g, 0,38 mmol, 1,2 đương lượng) được thêm vào. Sau 3 giờ, DCM (2 mL) được thêm vào và huyền phù được lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa bằng H_2O, làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhạt (0,20 g, hiệu suất 57%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{60}H_{88}N_2O_{17}$: 1131,60; tìm thấy 1132,1.

Monome 13. 32(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



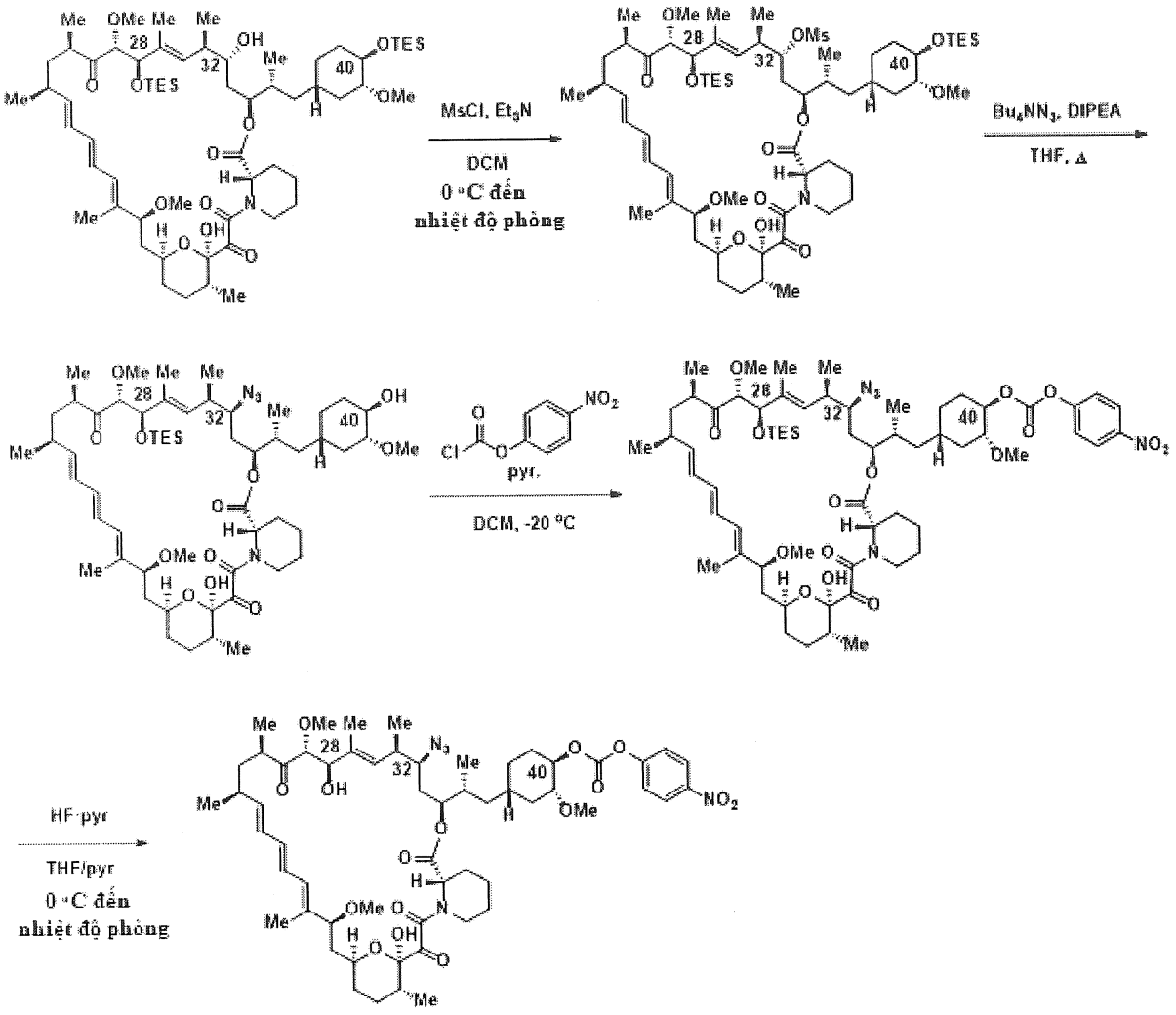
Bước 1: Tổng hợp 28,40-*O*-bis(trietylsilyl) 32(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

Dung dịch 28,40-*O*-bis(trietylsilyl) 32(*R*)-hydroxy rapamyxin (0,602 g, 0,526 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (16 mL) ở -20°C đã được thêm pyridin (0,82 mL, 10 mmol, 19 đương lượng) sau đó là *O*-(4-nitrophenyl)clorofocmat (0,36 g, 1,8 mmol, 3,4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ, tại thời điểm đó dung dịch được pha loãng với DCM (50 mL) và đổ vào H_2O (30 mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (50 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra bọt màu vàng nhạt được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp 32(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

Dung dịch 28,40-*O*-bis(trietylsilyl) 32(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin trong THF (10 mL) trong lọ polypropylen ở 0°C đã được thêm pyridin (1,70 mL, 21,0 mmol, 40,0 đương lượng) tiếp theo là 70% HF-pyridin (0,46 mL, 15,8 mmol, 30,0 đương lượng). Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm, tại thời điểm đó dung dịch được đổ vào $NaHCO_3$ bão hoà trong nước ở 0°C. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối, sau đó làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo ngược (20 → 100% MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bột trắng nhạt (420 mg, hiệu suất 74% ở 2 bước). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{84}N_2O_{17}$: 1103,57; tìm thấy 1104,0.

Monome 14. 32(*S*)-azido 40-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin.



Bước 1: Tổng hợp 28,40-*O*-bis(trietylsilyl) 32(*R*)-*O*-metansulfonyl rapamyxin

Dung dịch 28,40-*O*-bis(trietylsilyl) 32(*R*)-hydroxy rapamyxin (2,50 g, 2,18 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (25 mL) ở 0°C được thêm Et_3N (0,912 mL , 6,54 mmol, 3,0 đương lượng) tiếp theo là metansulfonyl clorua (0,338 mL, 4,36 mmol, 2,0 đương lượng). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, tại thời điểm đó EtOAc được thêm vào và dung dịch được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà trong nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra một loại dầu màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp 28-*O*-trietylsilyl 32(*S*)-azido rapamyxin

Dung dịch 28,40-*O*-bis(trietylsilyl) 32(*R*)-*O*-metansulfonyl rapamyxin trong THF (40 mL) đã được thêm DIPEA (0,761 mL, 4,37 mmol, 2,0 đương lượng) và tetrabutylammoni azit (3,72 g, 13,1 mmol, 6,0 đương lượng). Dung dịch phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 5,5 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch được pha loãng với EtOAc và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà trong nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược (30 → 100% MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn là thủy tinh trong (746 mg, hiệu suất 33% ở 2 bước). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{57}H_{94}N_4O_{12}Si$: 1077,65; tìm thấy 1077,8.

Bước 3: Tổng hợp 28-*O*-trietylsilyl 32(*S*)-azido 40(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

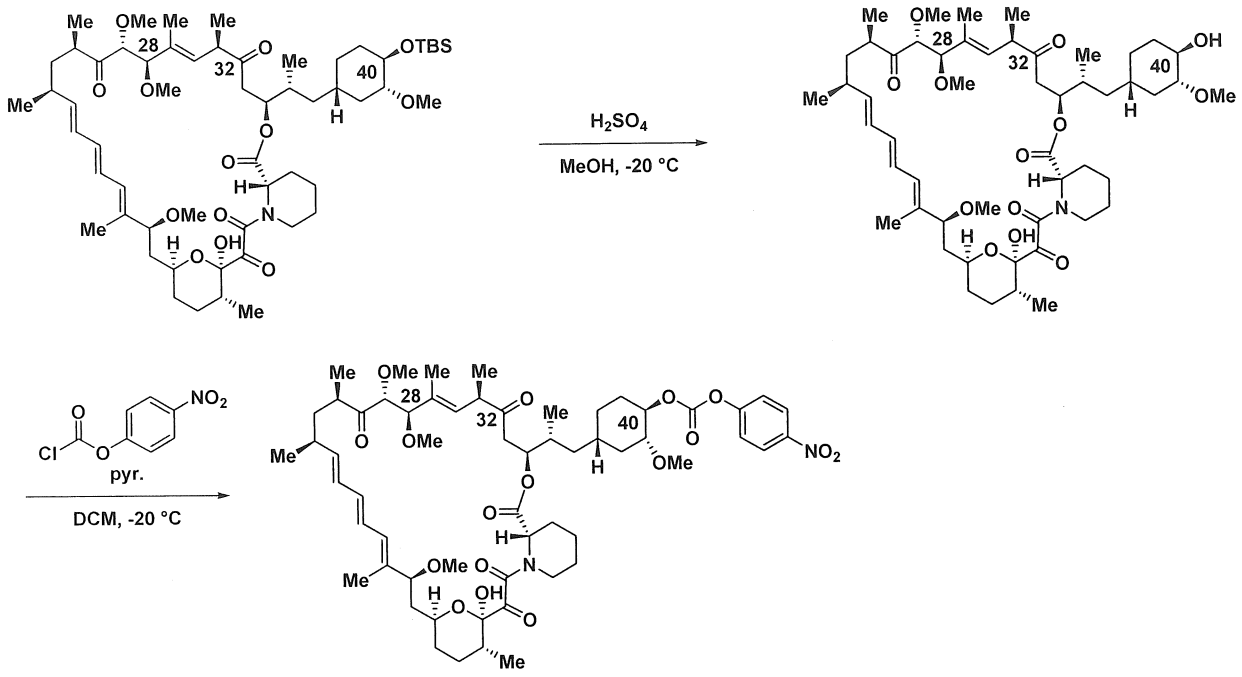
Dung dịch 28-*O*-trietylsilyl 32(*S*)-azido rapamyxin (0,505 g, 0,478 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (15 mL) đã được thêm pyridin (0,75 mL, 9,3 mmol, 19 đương lượng) và rây phân tử 4 Å. Huyền phù được làm lạnh đến -20°C và *O*-(4-nitrophenyl)clorofocmat (0,32 g, 1,6 mmol, 3,4 đương lượng) được thêm vào. Hỗn dịch được khuấy ở -20°C trong 2 giờ, tại thời điểm này, nó được pha loãng với DCM (50 mL), lọc và đổ vào H_2O (20 mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (50 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo bọt màu vàng nhạt được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp 32(*S*)-azido 40-*O*-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin

Dung dịch 28-*O*-trietylsilyl 32(*S*)-azido 40(*R*)-(4-nitrophenyl)cacbonat rapamyxin trong THF (10 mL) trong lọ polypropylen ở 0°C đã được thêm pyridin (1,55 mL), 19,1 mmol, 40,0 đương lượng) tiếp theo là 70% HF-pyridin (0,42 mL, 14,4 mmol; 30,0 đương lượng). Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm, tại thời điểm đó dung dịch được đổ vào $NaHCO_3$ bão hoà trong nước ở 0°C. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa

bằngNaHCO$_3$ bão hòa trong nước và nước muối, sau đó làm khô và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo ngược (30 → 100% MeCN/H$_2$O) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bột trắng nhạt (410 mg, hiệu suất 77% ở 2 bước). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{58}H_{83}N_5O_{16}$: 1128,57; tìm thấy 1129,0.

Monome 15. 28-metoxy-40-*O*-(4-nitrophenoxy)cacbonyl rapamyxin.



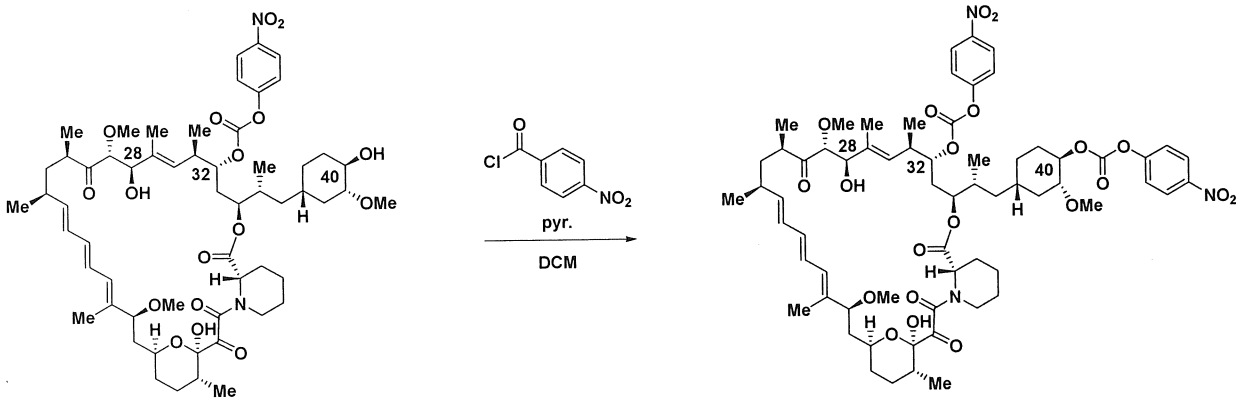
Bước 1: Tổng hợp 28-metoxy rapamyxin

Dung dịch 28-metoxy-40-*O*-(*tert*-butyldimetyl)silyl rapamyxin (0,500 g, 0,480 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (1,6 mL) ở -20°C (1,28 µL), 0,024 mmol, 0,05 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -20°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào NaHCO$_3$ bão hoà trong nước (4 mL)/H$_2$O (4 mL). Lớp nước được chiết bằng MTBE (2 x 6 mL), và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha ngược (30 → 100% MeCN/H$_2$O) thu được sản phẩm mong muốn là bột màu vàng (270 mg, hiệu suất 61%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{52}H_{81}NO_{13}$: 950,5; tìm thấy 950,7.

Bước 2: Tổng hợp 28-metoxy-40-*O*-(4-nitrophenoxy)cacbonyl rapamyxin

Dung dịch 28-metoxy rapamyxin (0,210 g, 0,226 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (7,1 mL) ở -20°C được thêm pyridin (0,35 mL, 4,4 mmol, 19 đương lượng) và sau đó là p-nitrophenyl clorofocmat (0,15 g, 0,76 mmol, 3,4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -20°C trong 30 phút và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy qua đêm, p-nitrophenyl clorofocmat (0,15 g, 0,76 mmol, 3,4 đương lượng) được thêm vào và phản ứng được khuấy thêm trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (20 mL) và đổ vào H_2O (10 mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (20 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (9 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo (50 → 100% MeCN/H_2O) thu được sản phẩm mong muốn là bột màu vàng nhạt (200 mg, hiệu suất 81%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{59}H_{84}N_2O_{17}$: 1115,6; tìm thấy 1115,8.

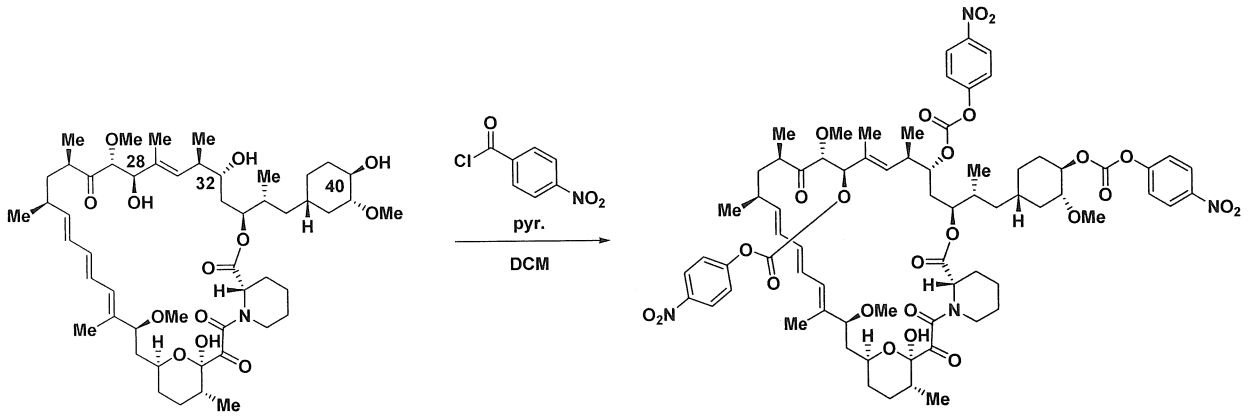
Monome 16. 32(*R*),40-*O*,*O*-bis[(4-nitrophenoxy)cacbonyl] rapamyxin.



Dung dịch 32(*R*)-*O*-[(4-nitrophenoxy)cacbonyl] rapamyxin (675 mg, 0,624 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (13 mL) đã được thêm vào sàng phân tử 4Å dạng bột (675 mg). Hỗn dịch được khuấy trong 1 giờ, tại thời điểm đó pyridin (0,56 mL, 6,90 mmol, 11,1 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến -15°C và sau đó thêm p-nitrophenyl clorofocmat (132 mg, 0,655 mmol, 1,05 đương lượng) vào một phần. Hỗn hợp được làm ấm đến 0°C, khuấy trong 4 giờ, và sau đó

làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bằng DCM (25 mL). Dịch lọc được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (15 mL), H_2O (15 mL) và nước muối (10 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (25 → 45% EtOAc/hexan) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (566 mg, hiệu suất 73%). LC-MS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{65}H_{87}N_3O_{21}$: 1268,57; tìm thấy 1269,3.

Monome 17. 28(*R*),32(*R*),40(*R*)-*O*,*O*,*O*-tris[(4-nitrophenoxy)cacbonyl] rapamyxin.

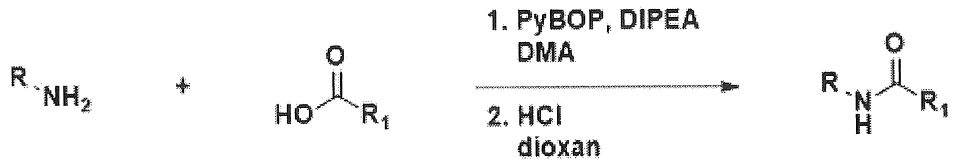


Dung dịch 32(*R*)-hydroxy rapamyxin (1,00 g, 1,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (22 mL) được cho vào sàng phân tử 4Å dạng bột (1,0 g). Hỗn dịch được khuấy trong 45 phút, tại thời điểm đó pyridin (0,97 mL, 12,0 mmol, 11,0 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến -15°C và sau đó thêm p-nitrophenyl clorofocmat (550 mg, 2,73 mmol, 2,5 đương lượng) vào một phần. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 4 giờ và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và bổ sung *p*-nitrophenyl clorofocmat (220 mg, 1,09 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, làm ấm đến nhiệt độ phòng, và sau đó khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp một lần nữa được làm lạnh đến 0°C và bổ sung p-nitrophenyl clorofocmat (660 mg, 3,27 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bằng DCM (25 mL). Dịch lọc

được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà trong nước (20 mL), H_2O (20 mL) và nước muối (15 mL), làm khô, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (5 → 15% EtOAc/DCM) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (550 mg, hiệu suất 36%). LC-MS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{72}H_{90}N_4O_{25}$: 1433,58; tìm thấy 1434,3.

Các quy trình chung và các ví dụ cụ thể.

Quy trình chung 1: Ghép nối axit cacboxylic và một amin sau đó khử bảo vệ N-Boc.



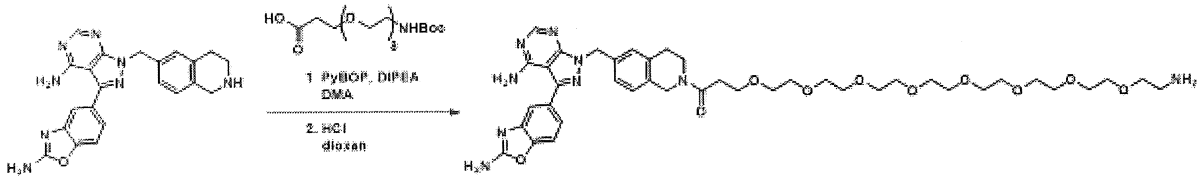
Bước 1:

Dung dịch axit cacboxylic 0,1 M (1,0 đương lượng) trong DMA đã được thêm một amin (1,2 đương lượng), DIPEA (4,0 đương lượng) và PyBOP (1,3 đương lượng). Phản ứng được phép khuấy cho đến khi tiêu thụ axit cacboxylic, như được chỉ ra bởi LCMS. Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel để thu được sản phẩm.

Bước 2:

Dung dịch amin được bảo vệ N-Boc 0,07 M (1,0 đương lượng) trong dioxan được thêm HCl (4 M trong dioxan) (50 đương lượng). Phản ứng được phép khuấy cho đến khi tiêu thụ amin được bảo vệ N-Boc, như được chỉ ra bởi LCMS. Sau đó, phản ứng được cô đặc thành một loại dầu, sau đó được hòa tan trong H_2O và đông khô để thu được sản phẩm.

Chất trung gian A1-7. 1-amino-27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-on



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl N-[27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-27-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-1-yl]cacbamat

Dung dịch gồm axit 1-{[(*tert*-butoxy)cacbonyl]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-oic (102 mg, 189 µmol, 1,0 đương lượng) và 6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ium (120 mg, 227 µmol, 1,2 đương lượng) trong DMA (1,88 mL) đã được thêm DIPEA (131 µL, 756 µmol, 4,0 đương lượng) sau đó là PyBOP (127 mg, 245 µmol, 1,3 tương đương). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn thô được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% MeOH/DCM) để thu được sản phẩm (161,5 mg, hiệu suất 91%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{46}H_{65}N_9O_{12}$: 936,49; tìm thấy 936,3.

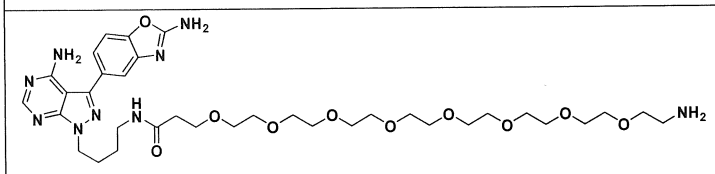
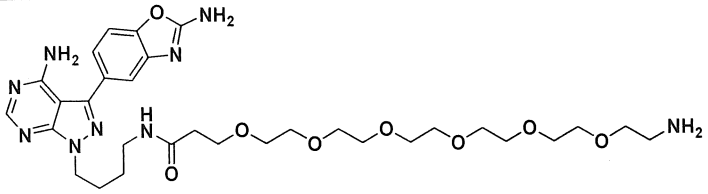
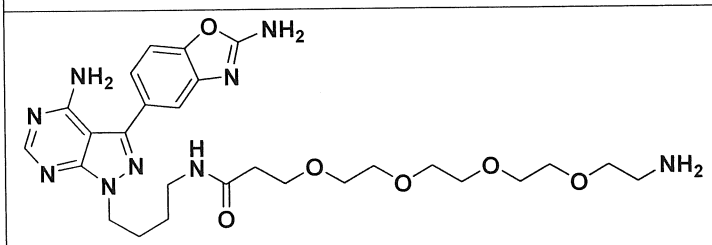
Bước 2: Tổng hợp 1-amino-27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-27-on

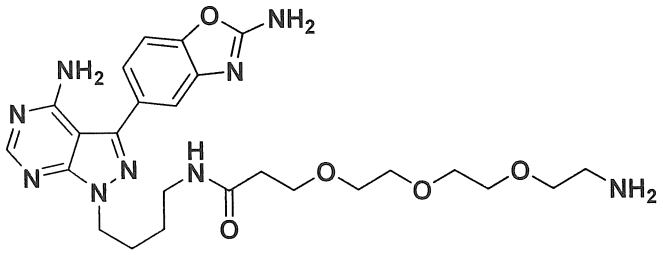
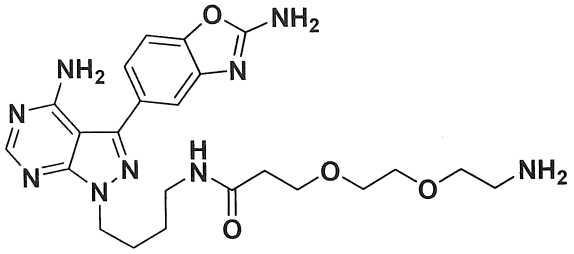
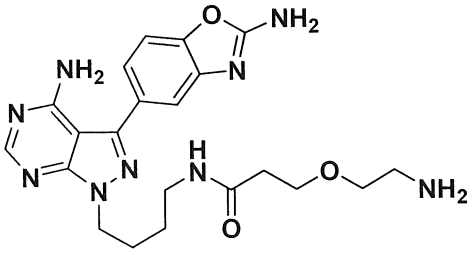
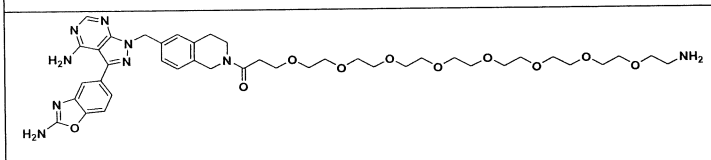
Dung dịch *tert*-butyl N-[27-(6-{[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzoxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]metyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-27-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxaheptacosan-1-yl]cacbamat (0,9 g, 0,9614 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (3,20 mL) đã được thêm HCl (4 M trong dioxan, 2,40

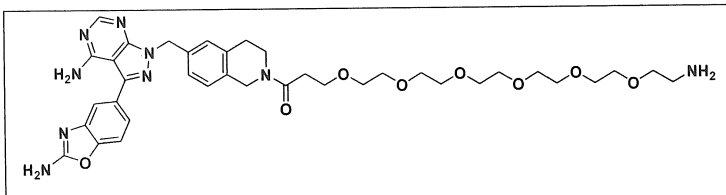
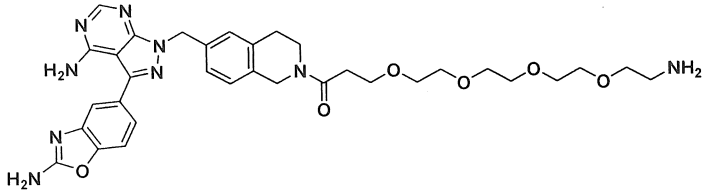
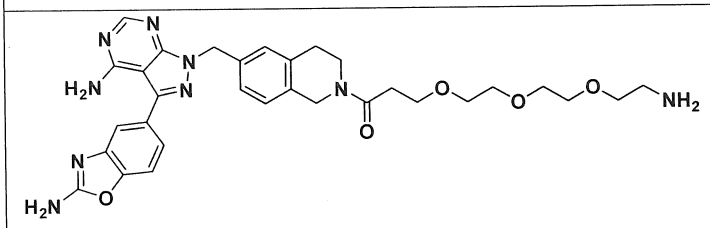
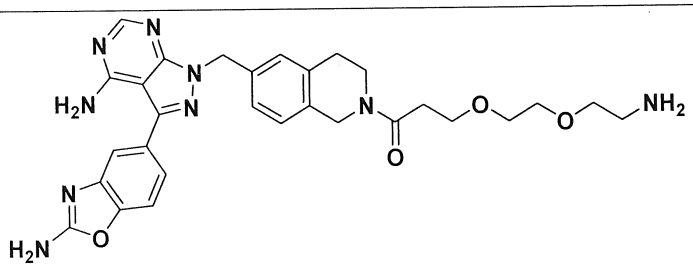
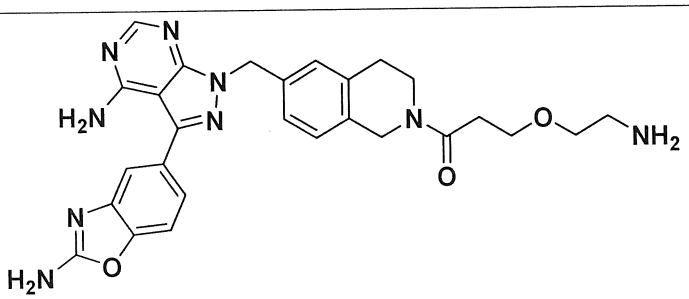
mL, 9,61 mmol, 10,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm thành dầu. Dầu đã được tạo hỗn hợp đẳng phí với DCM (3 x 15 mL) để tạo ra sản phẩm (881 mg, hiệu suất 105%, HCl) dưới dạng chất rắn tan, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{41}H_{57}N_9O_{10}$: 836,43; tìm thấy 836,3.

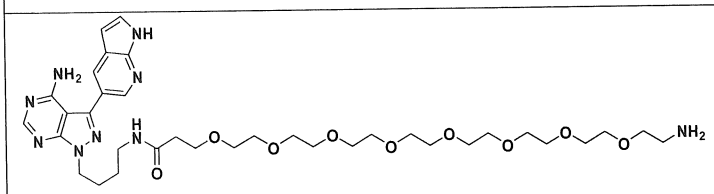
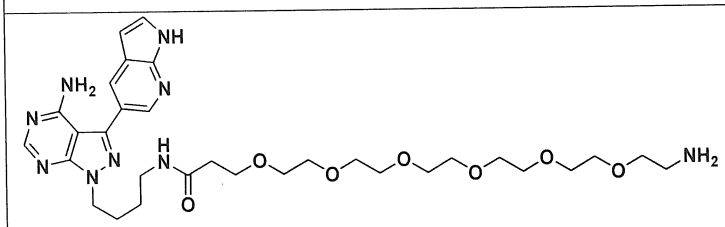
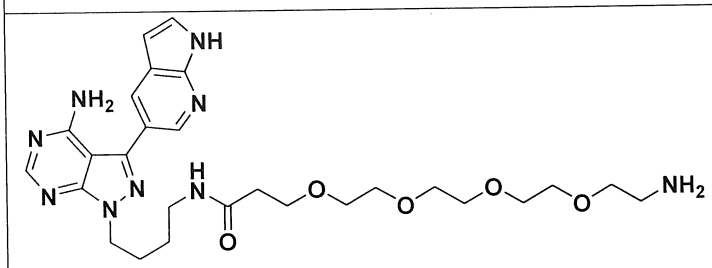
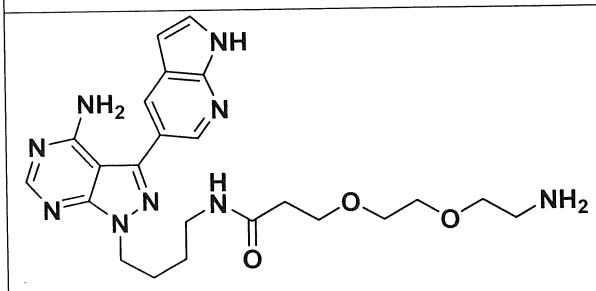
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất ức chế vị trí hoạt tính có chứa amin thích hợp trong Bảng 2 và axit cacboxylic PEG, Chất trung gian A1 trong Bảng 5 đã được điều chế:

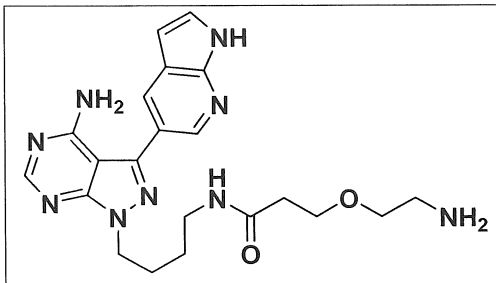
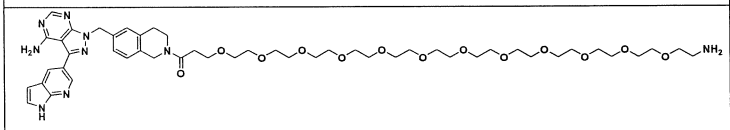
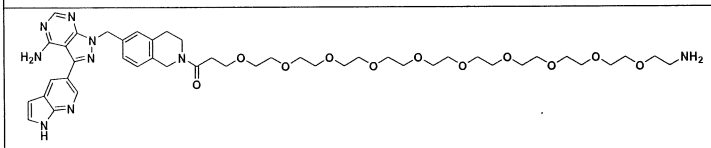
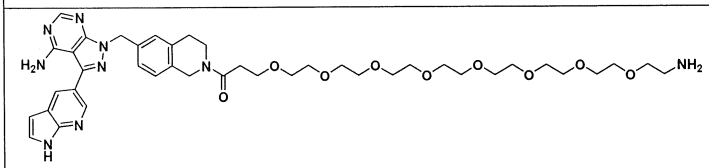
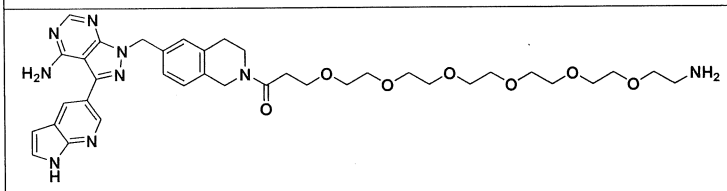
Bảng 5. Các amin bổ sung được điều chế

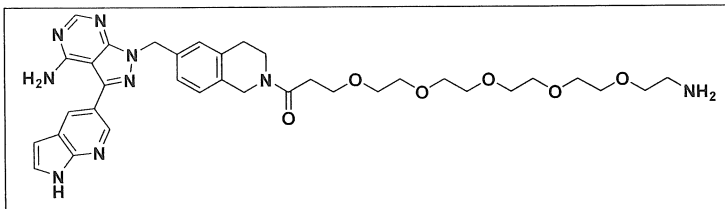
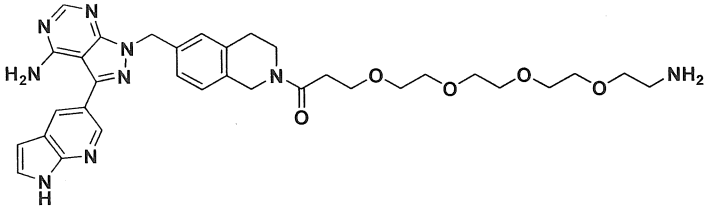
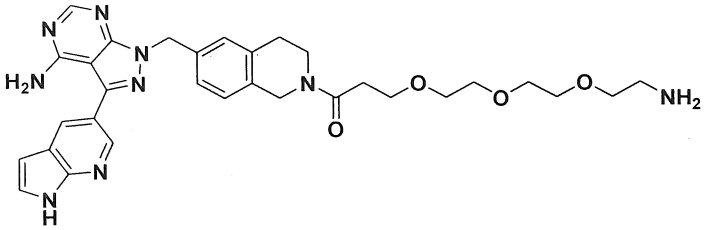
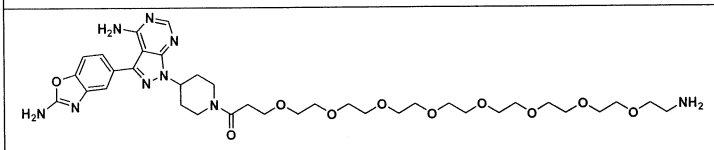
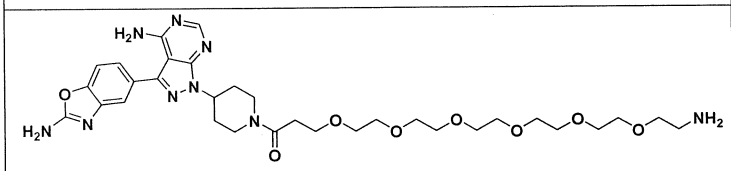
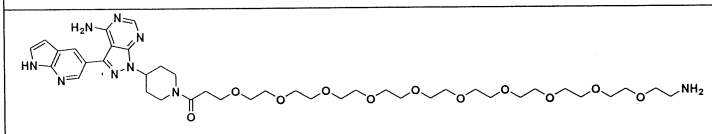
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian A1-1	$C_{35}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 762,42	[M + H] = 762,3
 Chất trung gian A1-2	$C_{31}H_{47}N_9O_8$	[M + H] = 674,36	[M + H] = 674,3
	$C_{27}H_{39}N_9O_6$	[M + H] = 586,31	[M + H] = 586,6

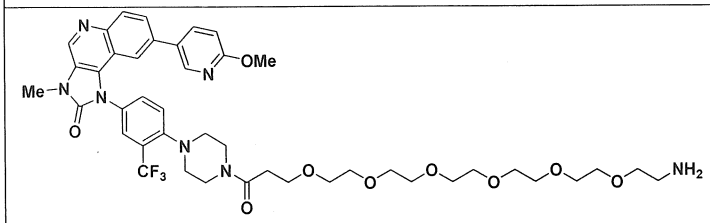
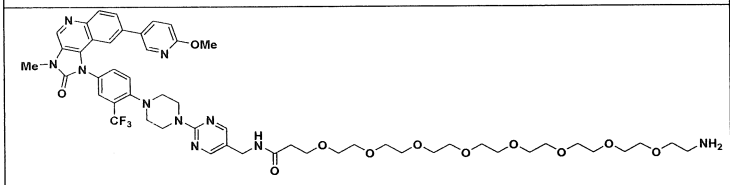
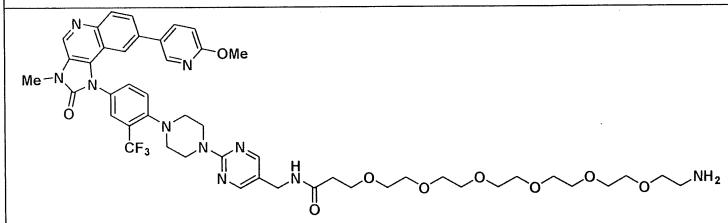
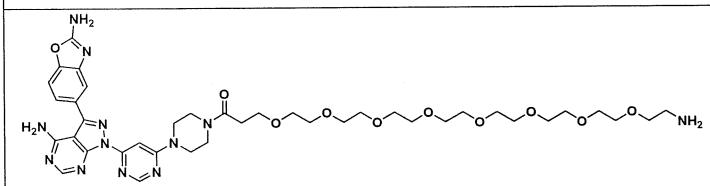
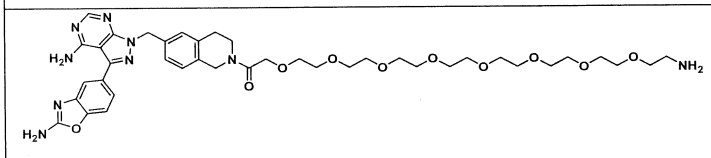
Chất trung gian A1-3			
 Chất trung gian A1-4	$C_{25}H_{35}N_9O_5$	[M + H] = 542,29	[M + H] = 542,3
 Chất trung gian A1-5	$C_{23}H_{31}N_9O_4$	[M + H] = 498,26	[M + H] = 498,2
 Chất trung gian A1-6	$C_{21}H_{27}N_9O_3$	[M + H] = 454,23	[M + H] = 454,1
 Chất trung gian A1-7	$C_{41}H_{57}N_9O_{10}$	[M + H] = 836,43	[M + H] = 836,3

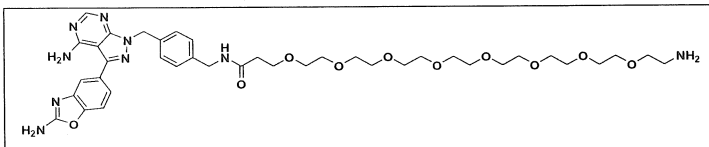
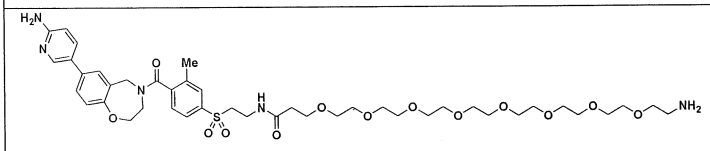
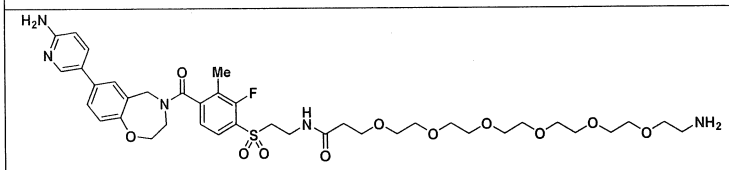
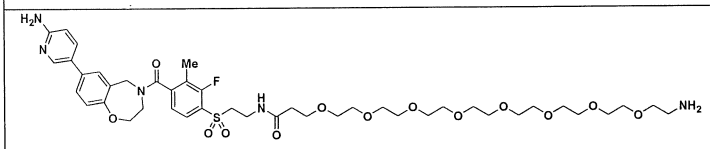
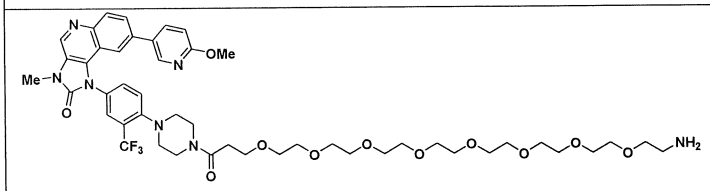
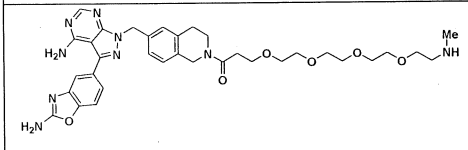
 Chất trung gian A1-8	$C_{37}H_{49}N_9O_8$	[M + H] = 748,38	[M + H] = 748,2
 Chất trung gian A1-9	$C_{33}H_{41}N_9O_6$	[M + H] = 660,33	[M + H] = 660,2
 Chất trung gian A1-10	$C_{31}H_{37}N_9O_5$	[M + H] = 616,30	[M + H] = 616,3
 Chất trung gian A1-11	$C_{29}H_{33}N_9O_4$	[M + H] = 572,28	[M + H] = 572,3
	$C_{27}H_{29}N_9O_3$	[M + H] = 528,25	[M + H] = 528,2

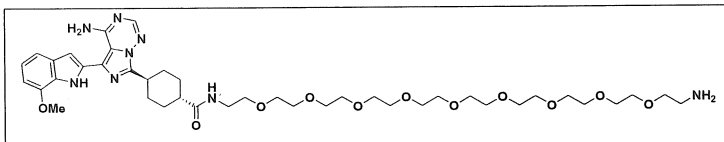
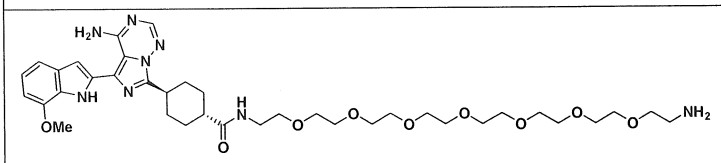
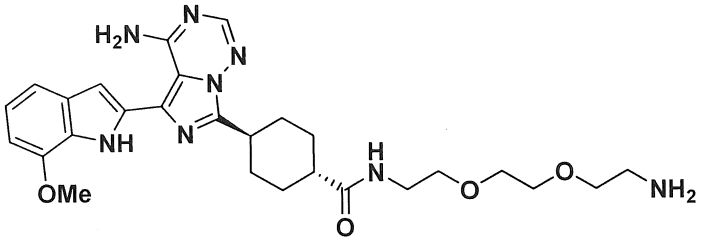
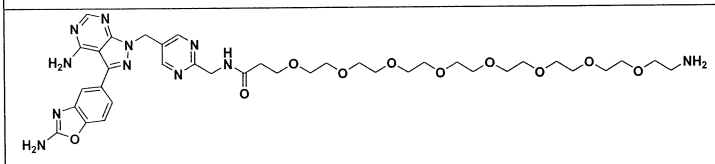
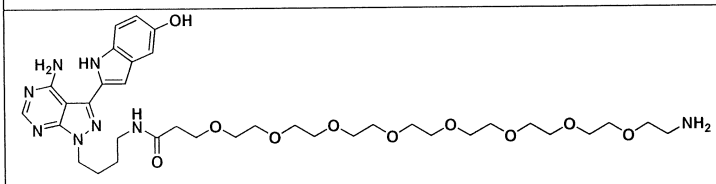
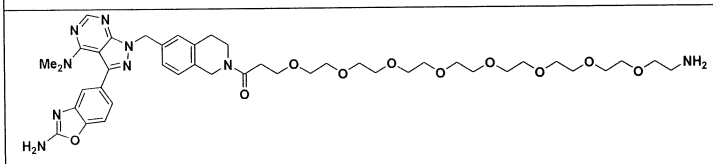
Chất trung gian A1-12			
 Chất trung gian A1-13	$C_{35}H_{55}N_9O_9$	[M + H] = 746,42	[M + H] = 746,4
 Chất trung gian A1-14	$C_{31}H_{47}N_9O_7$	[M + H] = 658,37	[M + H] = 658,3
 Chất trung gian A1-15	$C_{27}H_{39}N_9O_5$	[M + H] = 570,32	[M + H] = 570,2
 Chất trung gian A1-16	$C_{23}H_{31}N_9O_3$	[M + H] = 482,26	[M + H] = 482,3

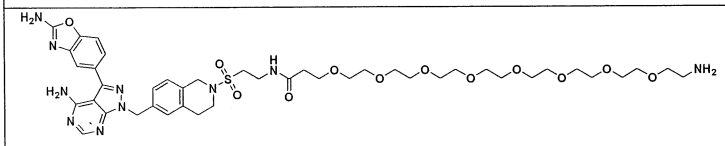
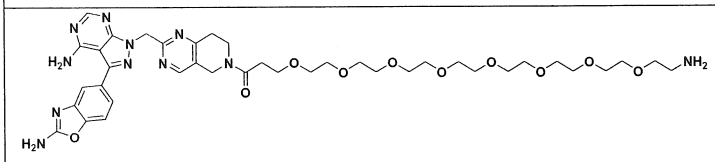
 Chất trung gian A1-17	$C_{21}H_{27}N_9O_2$	[M + H] = 438,24	[M + H] = 438,4
 Chất trung gian A1-18	$C_{49}H_{73}N_9O_{13}$	[M + H] = 996,54	[M + H] = 996,4
 Chất trung gian A1-19	$C_{45}H_{65}N_9O_{11}$	[M + H] = 908,49	[M + H] = 908,3
 Chất trung gian A1-20	$C_{41}H_{57}N_9O_9$	[M + H] = 820,44	[M + H] = 820,3
 Chất trung gian A1-21	$C_{37}H_{49}N_9O_7$	[M + H] = 732,39	[M + H] = 732,3

 Chất trung gian A1-22	$C_{35}H_{45}N_9O_6$	[M + H] = 688,36	[M + H] = 688,3
 Chất trung gian A1-23	$C_{33}H_{41}N_9O_5$	[M + H] = 644,33	[M + H] = 644,3
 Chất trung gian A1-24	$C_{31}H_{37}N_9O_4$	[M + H] = 600,31	[M + H] = 600,4
 Chất trung gian A1-25	$C_{36}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 774,42	[M + H] = 774,7
 Chất trung gian A1-26	$C_{32}H_{47}N_9O_8$	[M + H] = 686,36	[M + H] = 686,4
	$C_{40}H_{63}N_9O_{11}$	[M + H] = 846,47	[M + H] = 846,8

Chất trung gian A1-27			
 Chất trung gian A1-28	$C_{43}H_{54}F_3N_7O_9$	[M + H] = 870,40	[M + H] = 870,4
 Chất trung gian A1-29	$C_{52}H_{67}F_3N_{10}O_{11}$	[M + H] = 1065,50	[M + H] = 1065,4
 Chất trung gian A1-30	$C_{48}H_{59}F_3N_{10}O_9$	[M + H] = 977,45	[M + H] = 977,4
 Chất trung gian A1-31	$C_{39}H_{57}F_3N_{12}O_{12}$	[M + H] = 853,43	[M + H] = 853,4
 Chất trung gian A1-32	$C_{40}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 822,42	[M + H] = 822,2

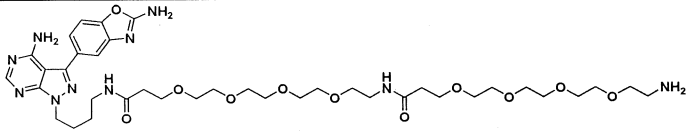
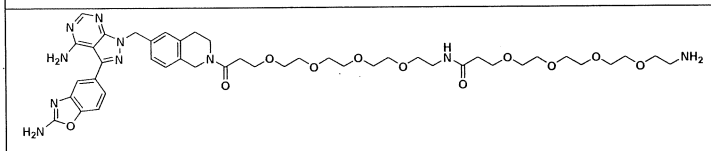
 Chất trung gian A1-33	$C_{39}H_{55}N_9O_{10}$	[M + H] = 810,42	[M + H] = 810,3
 Chất trung gian A1-34	$C_{43}H_{63}N_5O_{13}S$	[M + H] = 890,42	[M + H] = 890,3
 Chất trung gian A1-35	$C_{39}H_{54}FN_5O_{11}S$	[M + H] = 820,36	[M + H] = 820,3
 Chất trung gian A1-36	$C_{43}H_{62}FN_5O_{13}S$	[M + H] = 908,41	[M + H] = 908,3
 Chất trung gian A1-37	$C_{47}H_{62}F_3N_7O_{11}$	[M + H] = 958,46	[M + H] = 958,3
 Chất trung gian A1-38	$C_{34}H_{43}N_9O_6$	[M + H] = 674,34	[M + H] = 674,3

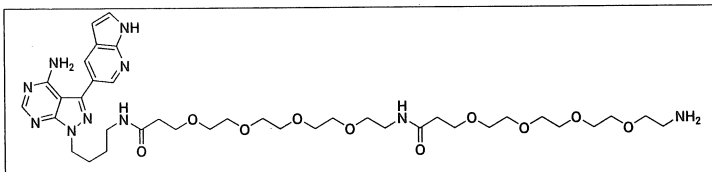
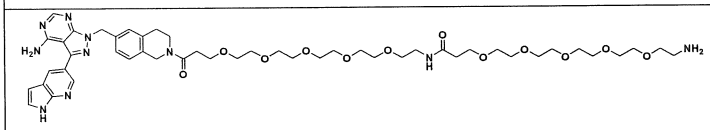
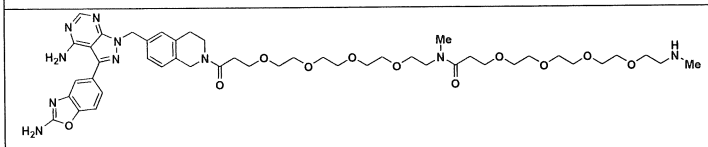
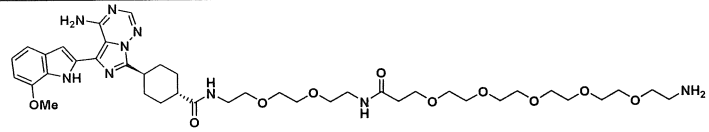
 Chất trung gian A1-39	$C_{41}H_{64}N_8O_{11}$	[M + H] = 845,48	[M + H] = 845,3
 Chất trung gian A1-40	$C_{37}H_{56}N_8O_9$	[M + H] = 757,43	[M + H] = 757,3
 Chất trung gian A1-41	$C_{27}H_{36}N_8O_4$	[M + H] = 537,29	[M + H] = 537,2
 Chất trung gian A1-42	$C_{37}H_{53}N_{11}O_{10}$	[M + H] = 812,41	[M + H] = 812,3
 Chất trung gian A1-43	$C_{36}H_{56}N_8O_{10}$	[M + H] = 761,42	[M + H] = 761,3
	$C_{43}H_{61}N_9O_{10}$	[M + H] = 864,46	[M + H] = 864,4

Chất trung gian A1-44			
 Chất trung gian A1-45	$C_{43}H_{62}N_{10}O_{12}S$	[M + H] = 943,44	[M + H] = 943,3
 Chất trung gian A1-46	$C_{39}H_{55}N_{11}O_{10}$	[M + H] = 838,42	[M + H] = 838,3

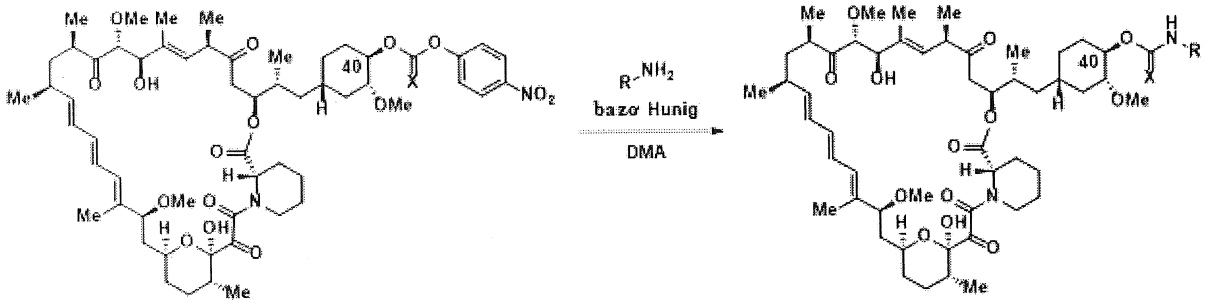
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất trung gian A1 thích hợp trong Bảng 5 và axit cacboxylic PEG, chất trung gian A2 trong Bảng 6 đã được điều chế:

Bảng 6. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian A2-1	$C_{38}H_{60}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 833,45	[M + H] = 833,8
 Chất trung gian A2-2	$C_{44}H_{62}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 907,47	[M + H] = 908,0

 Chất trung gian A2-3	$C_{38}H_{60}N_{10}O_{10}$	[M + H] = 817,46	[M + H] = 817,4
 Chất trung gian A2-4	$C_{48}H_{70}N_{10}O_{12}$	[M + H] = 979,53	[M + H] = 979,9
 Chất trung gian A2-5	$C_{46}H_{66}N_{10}O_{11}$	[M + H] = 935,50	[M + H] = 935,3
 Chất trung gian A2-6	$C_{40}H_{61}N_9O_{10}$	[M + H] = 828,46	[M + H] = 828,3

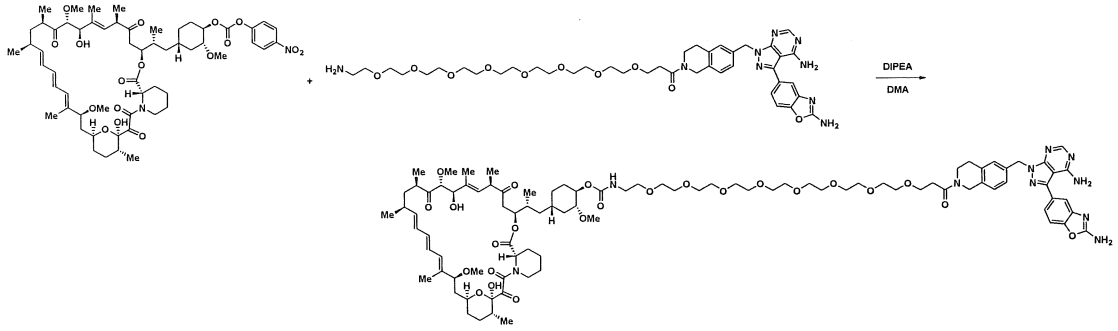
Quy trình chung 2: Ghép nối monome rapamyxin có chứa 4-nitrophenyl cacbonat và chất ức chế vị trí hoạt động chứa chất trung gian có amin bậc một hoặc amin bậc hai.



Dung dịch 0,02 M của monome rapamyxin có chứa 4-nitrophenyl cacbonat (1,0 đương lượng) và chất ức chế vị trí hoạt động có chứa chất trung gian (2,0 đương lượng) trong DMA đã được thêm DIPEA (4,0 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện nitơ. Sau khi hoàn thành như xác định

bằng phân tích LCMS, hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm.

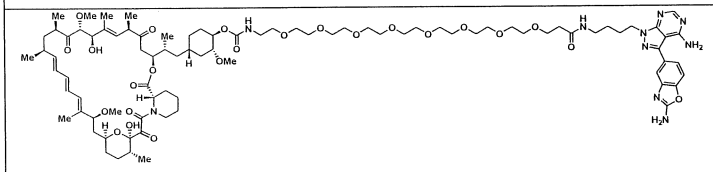
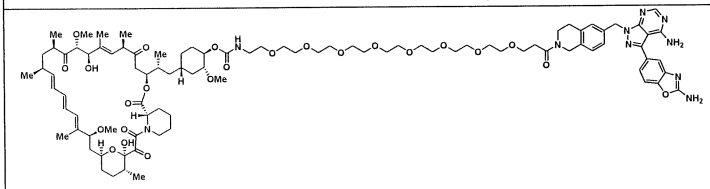
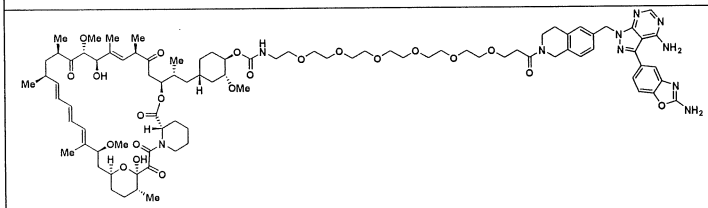
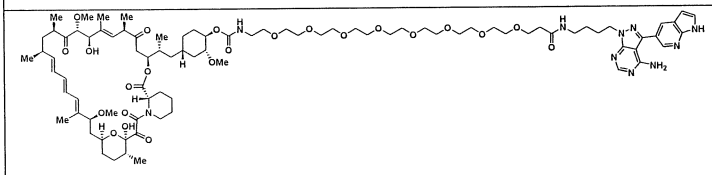
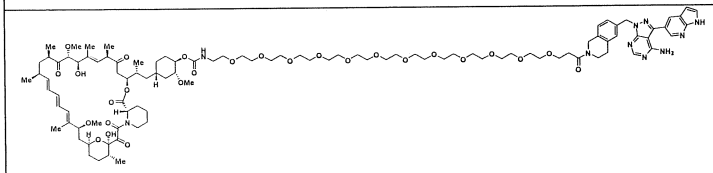
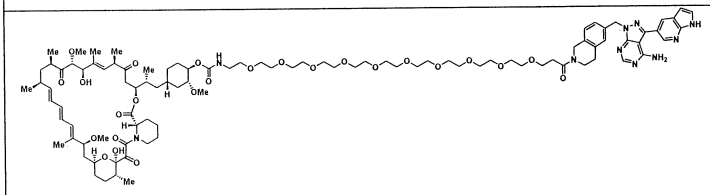
Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất rapamyxin hóa trị hai loạt 1.

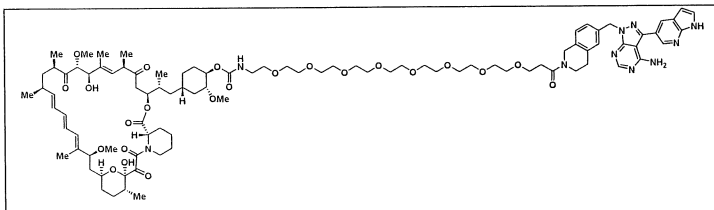
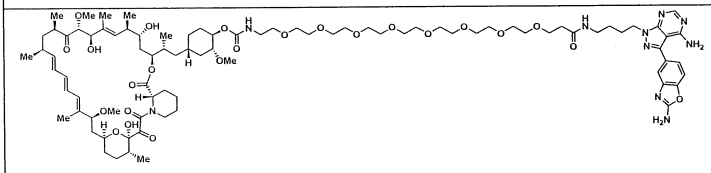
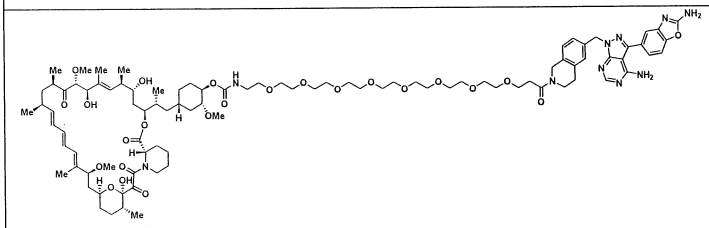
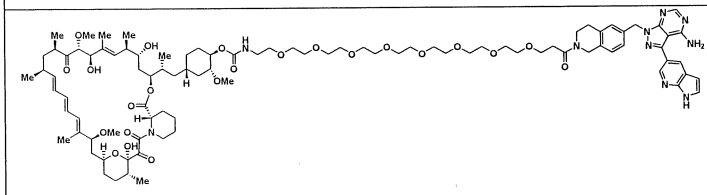
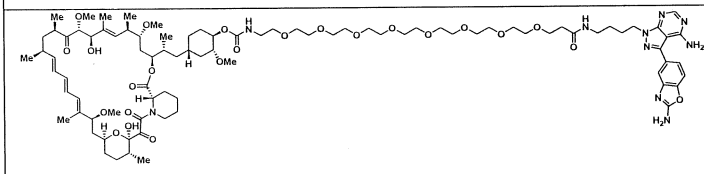
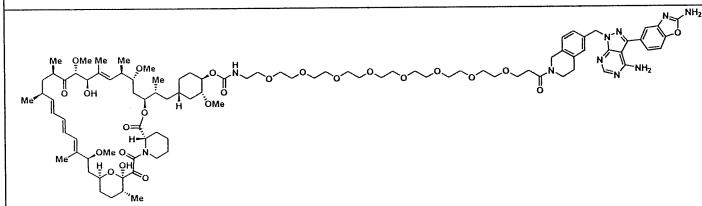


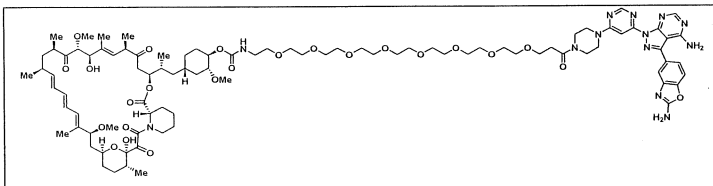
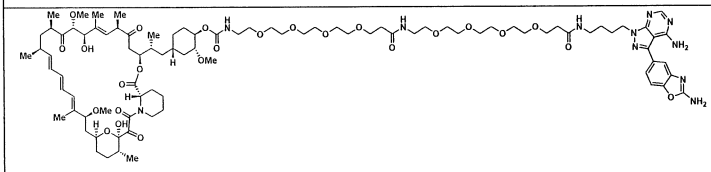
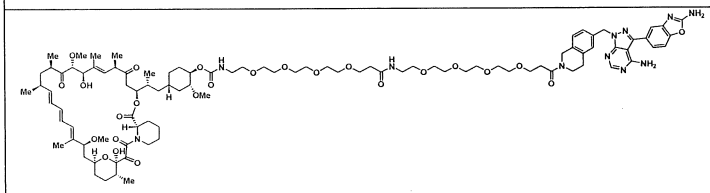
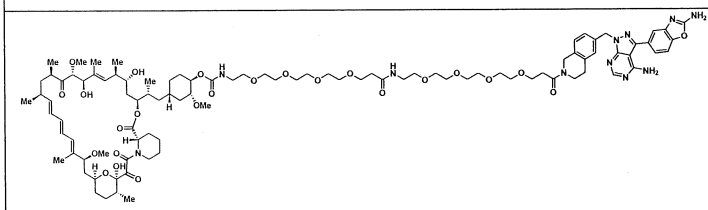
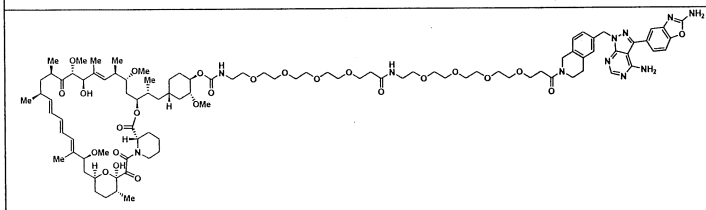
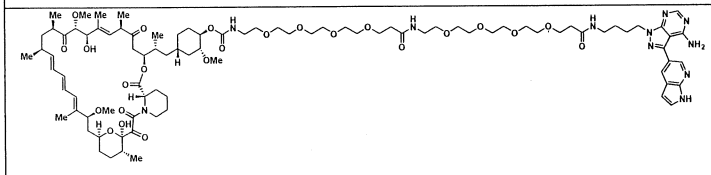
Dung dịch 40(*R*)-*O*-(4-nitrophenyl cacbonat) rapamyxin (25 mg, 23,16 µmol, 1,0 đương lượng) và Chất trung gian A1-7 (42,0 mg, 46,32 µmol, 2,0 đương lượng) trong DMA (1,15 mL) đã được thêm DIPEA (16,0 µL, 92,64 µmol, 4,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy trong 18 giờ, tại thời điểm này hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (10 → 40 → 95% MeCN + 0,1% axit focmic/H_2O + 0,1% axit focmic) để thu được sản phẩm (9,92 mg, hiệu suất 24%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$: 1775,97; tìm thấy 1775,7.

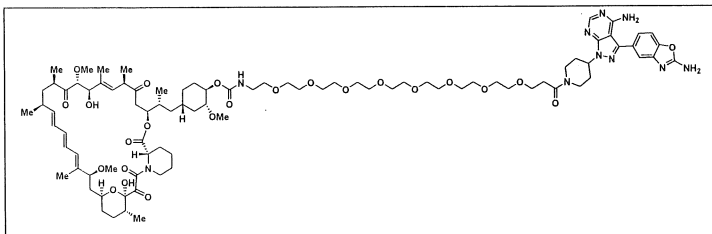
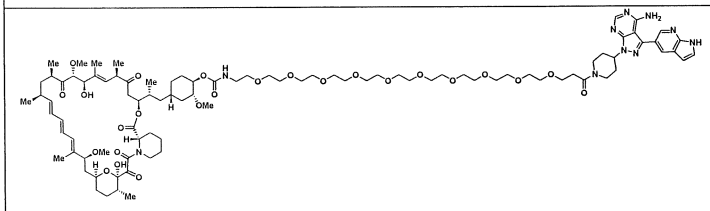
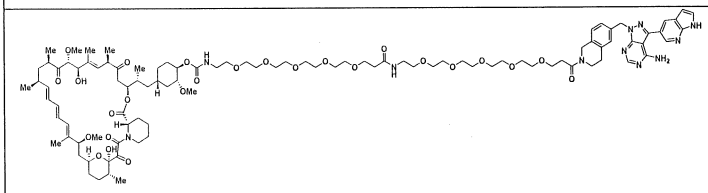
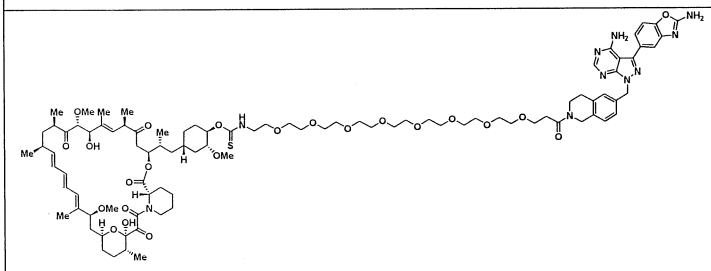
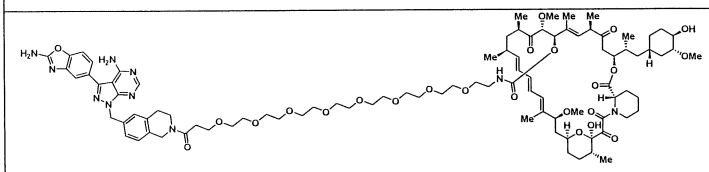
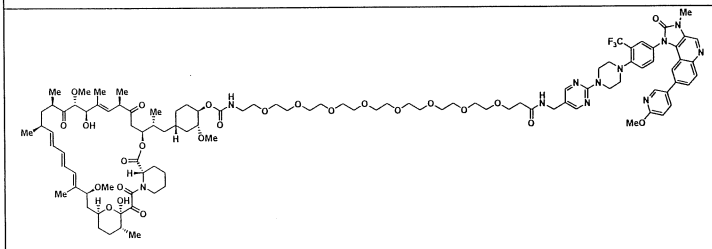
Theo Quy trình chung 2, nhưng sử dụng monome rapamyxin có chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và chất trung gian A1 và A2 từ Bảng 5 và 6, các chất tương tự hóa trị 2 Loạt 1 trong Bảng 7 đã được tổng hợp:

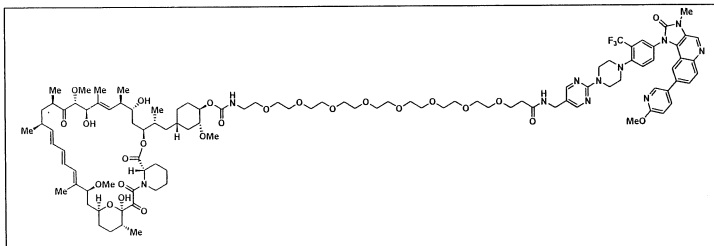
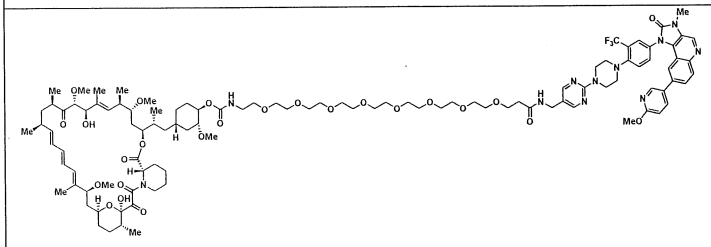
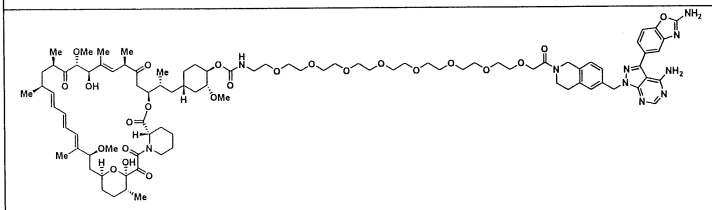
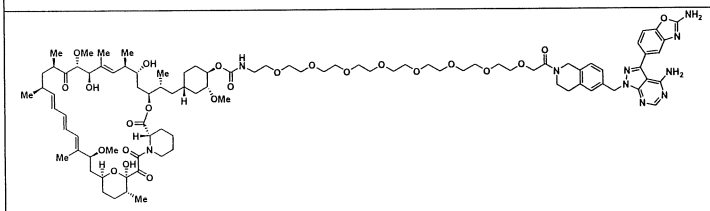
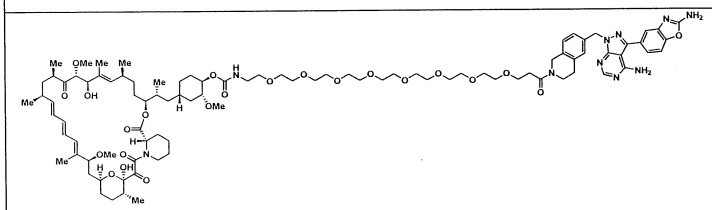
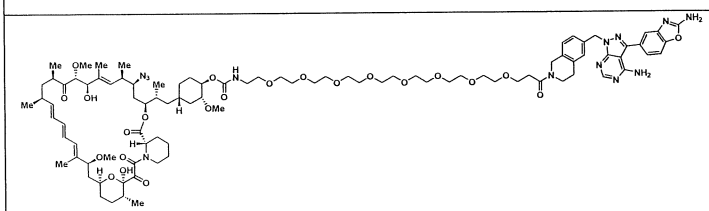
Bảng 7. Các hợp chất hóa trị 2 loạt 1:

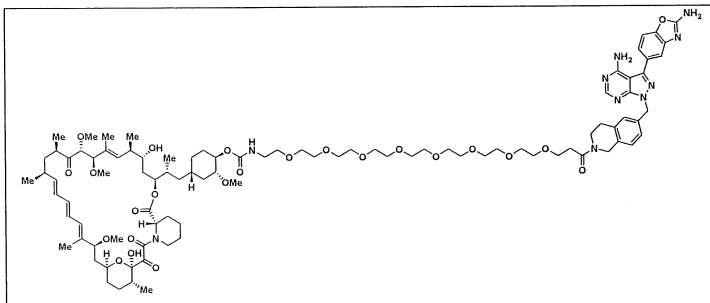
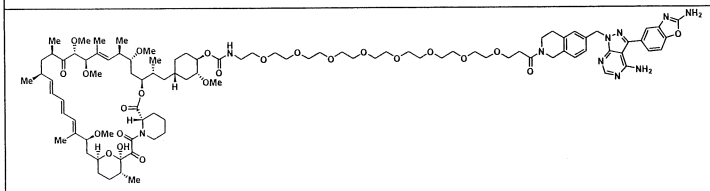
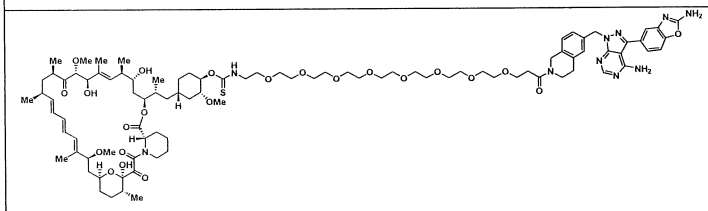
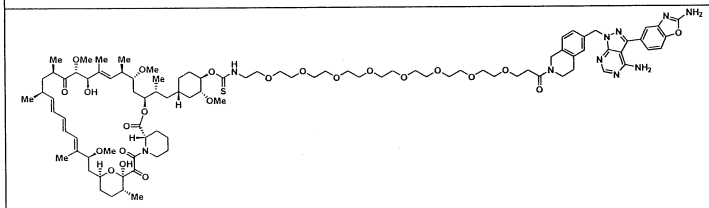
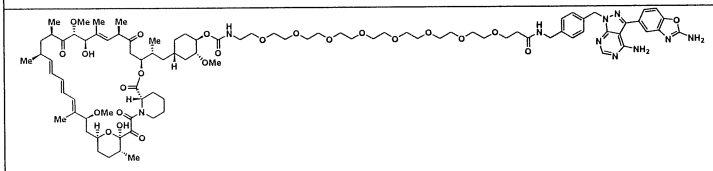
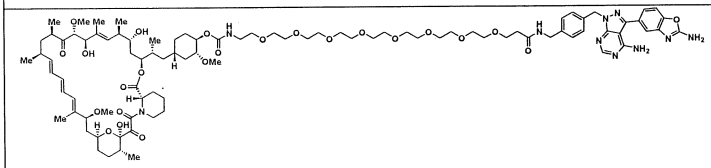
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 1	$C_{87}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1701,95	[M + H] = 1701,8
 Ví dụ 2	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,7
 Ví dụ 3	$C_{89}H_{126}N_{10}O_{22}$	[M + H] = 1687,91	[M + H] = 1687,8
 Ví dụ 4	$C_{87}H_{132}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1684,95	[M + H] = 1685,1
 Ví dụ 5	$C_{101}H_{150}N_{10}O_{27}$	[M + H] = 1936,08	[M + H] = 1936,4
 Ví dụ 6	$C_{97}H_{142}N_{10}O_{25}$	[M + H] = 1848,02	[M + H] = 1848,3

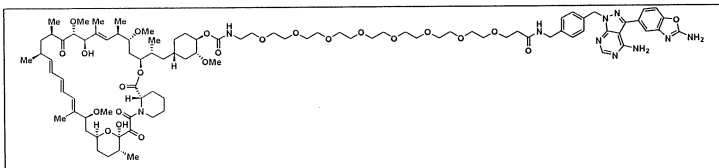
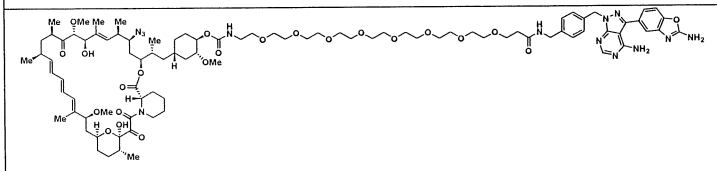
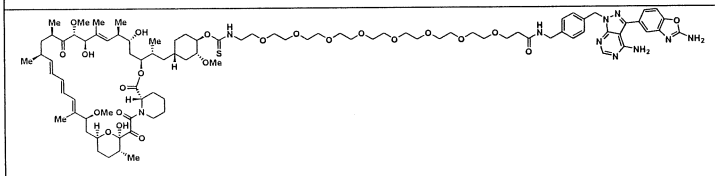
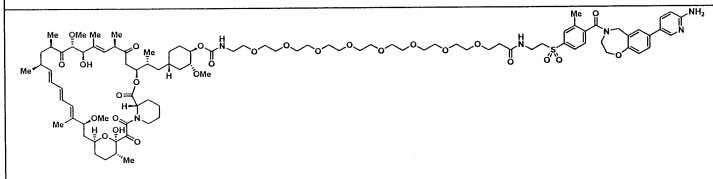
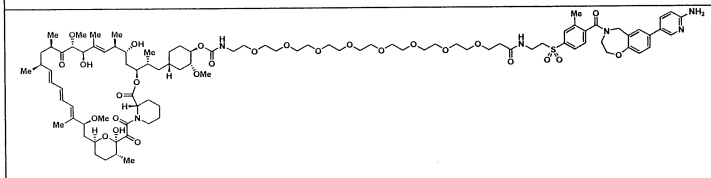
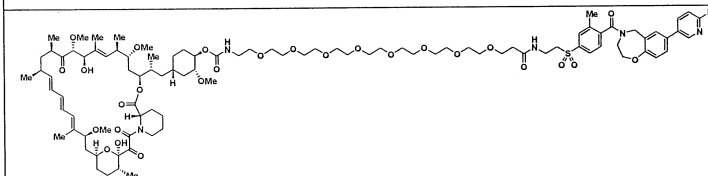
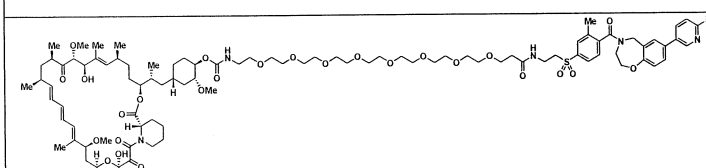
 Ví dụ 7	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1759,97	[M + H] = 1760,1
 Ví dụ 8	$C_{87}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1703,97	[M + H] = 1703,7
 Ví dụ 9	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,7
 Ví dụ 10	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1761,99	[M + H] = 1761,7
 Ví dụ 11	$C_{88}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1717,98	[M + H] = 1718,0
 Ví dụ 12	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1792,00	[M + H] = 1791,9

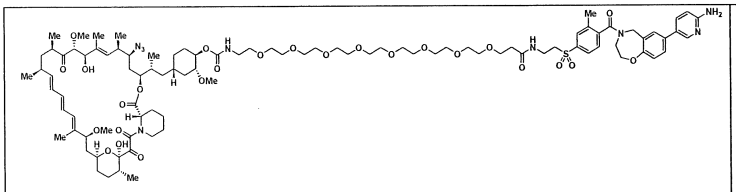
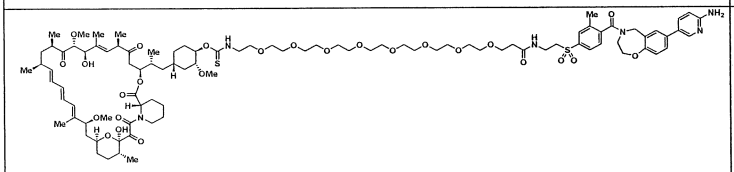
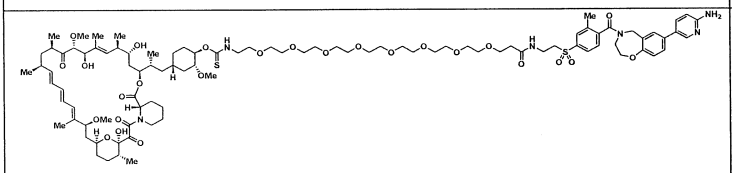
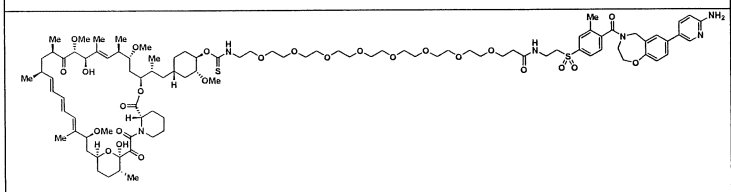
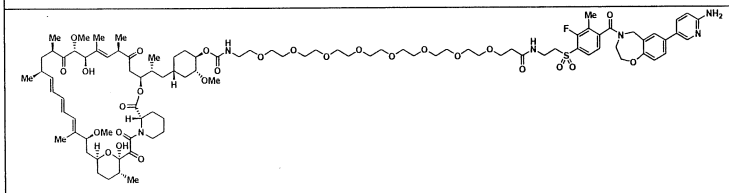
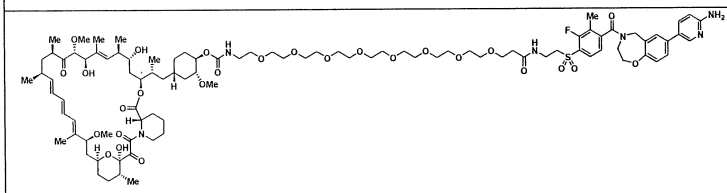
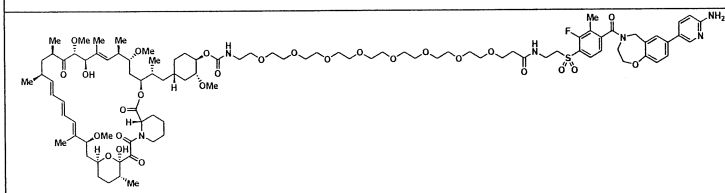
 Ví dụ 13	$C_{91}H_{133}N_{13}O_{24}$	[M + H] = 1792,97	[M + H] = 1793,0
 Ví dụ 14	$C_{90}H_{137}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1772,99	[M + H] = 1772,9
 Ví dụ 15	$C_{96}H_{139}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1847,00	[M + H] = 1847,0
 Ví dụ 16	$C_{96}H_{141}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1849,02	[M + H] = 1848,9
 Ví dụ 17	$C_{97}H_{143}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1863,04	[M + H] = 1863,0
 Ví dụ 18	$C_{90}H_{137}N_{11}O_{24}$	[M + H] = 1756,99	[M + H] = 1756,8

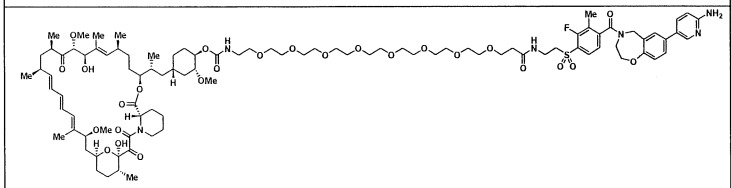
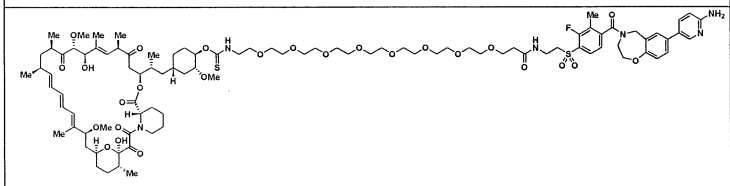
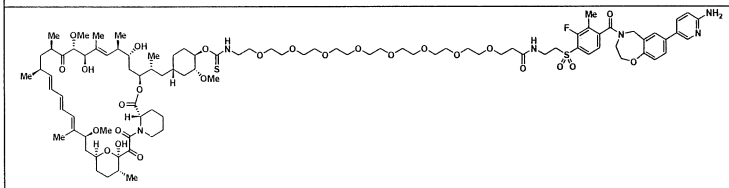
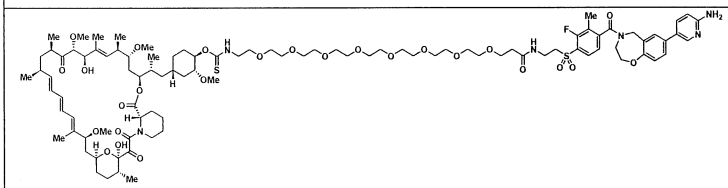
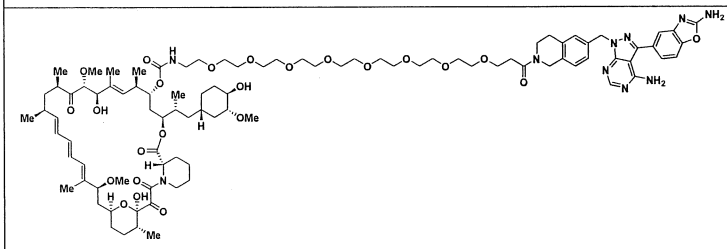
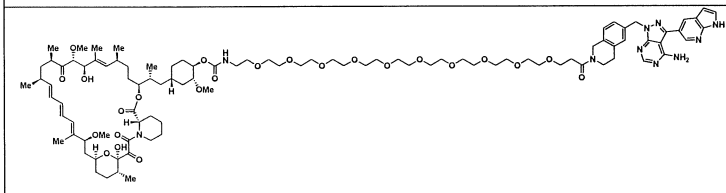
 Ví dụ 19	$C_{88}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1713,95	[M + H] = 1713,9
 Ví dụ 20	$C_{92}H_{140}N_{10}O_{25}$	[M + H] = 1786,01	[M + H] = 1786,0
 Ví dụ 21	$C_{100}H_{147}N_{11}O_{26}$	[M + H] = 1919,06	[M + H] = 1919,0
 Ví dụ 22	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1791,94	[M + H] = 1791,8
 Ví dụ 23	$C_{93}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,9
 Ví dụ 24	$C_{104}H_{144}F_3N_{11}O_{25}$	[M + 2H]/2 = 1003,03	[M + 2H]/2 = 1003,5

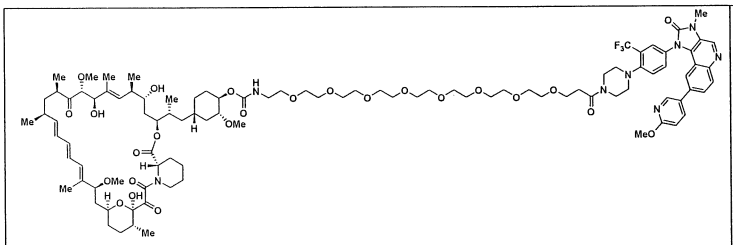
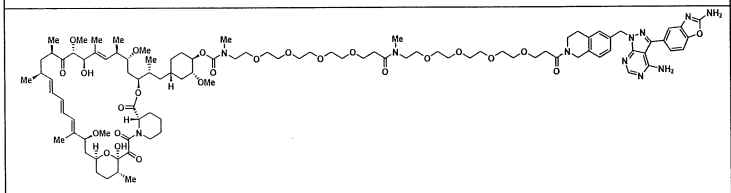
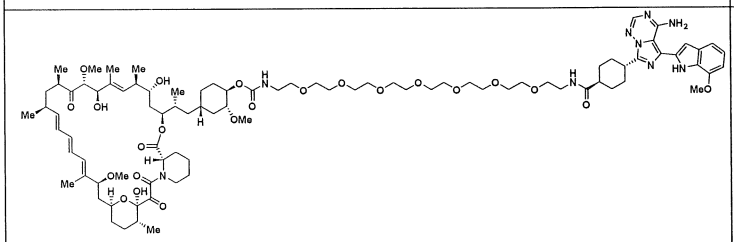
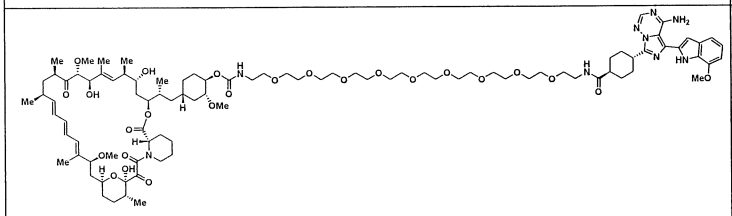
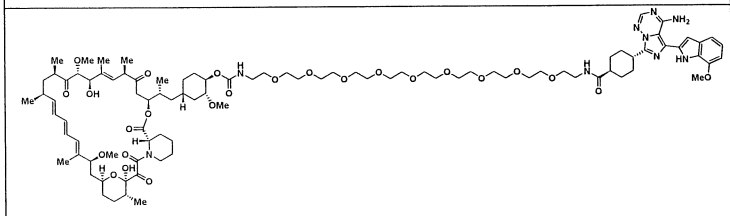
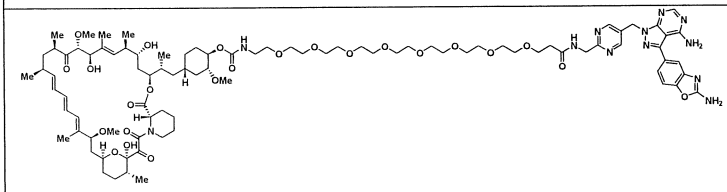
 Ví dụ 25	$C_{104}H_{146}F_3N_{11}O_{25}$	[M + 2H]/2 = 1004,03	[M + 2H]/2 = 1004,5
 Ví dụ 26	$C_{105}H_{148}F_3N_{11}O_{25}$	[M + 2H]/2 = 1011,04	[M + 2H]/2 = 1011,5
 Ví dụ 71	$C_{92}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1761,95	[M + H] = 1761,8
 Ví dụ 72	$C_{92}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1763,97	[M + H] = 1763,8
 Ví dụ 73	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}$	[M + H] = 1761,99	[M + H] = 1762,0
 Ví dụ 74	$C_{93}H_{135}N_{13}O_{23}$	[M + H] = 1802,99	[M + H] = 1802,9

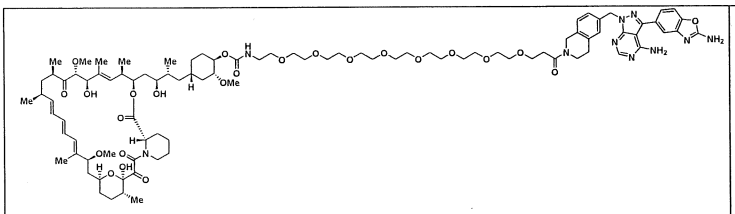
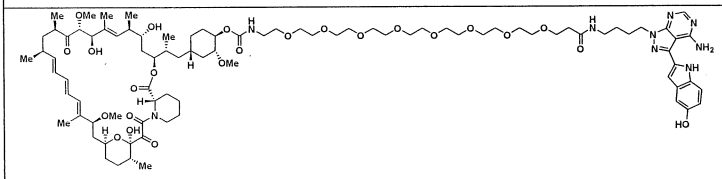
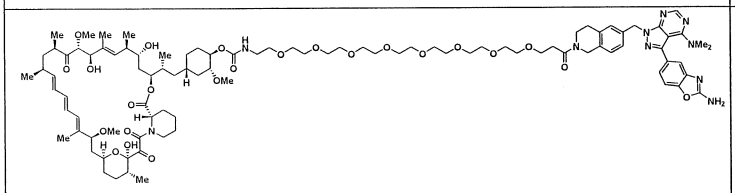
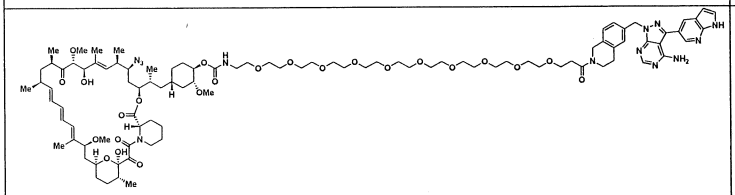
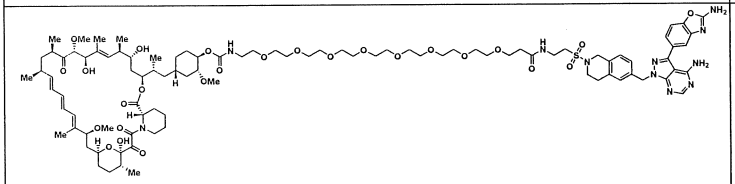
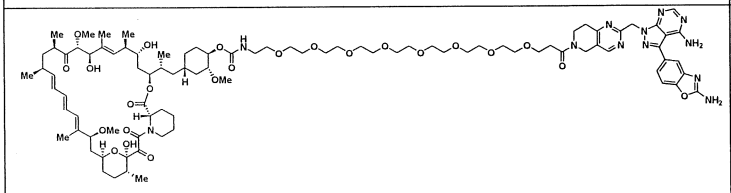
 Ví dụ 75	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1792,00	[M + H] = 1791,7
 Ví dụ 76	$C_{95}H_{140}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1806,01	[M + H] = 1805,8
 Ví dụ 77	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1793,96	[M + H] = 1793,9
 Ví dụ 78	$C_{94}H_{138}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1807,97	[M + H] = 1807,9
 Ví dụ 79	$C_{91}H_{132}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1749,95	[M + H] = 1749,9
 Ví dụ 80	$C_{91}H_{134}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1751,97	[M + H] = 1751,9

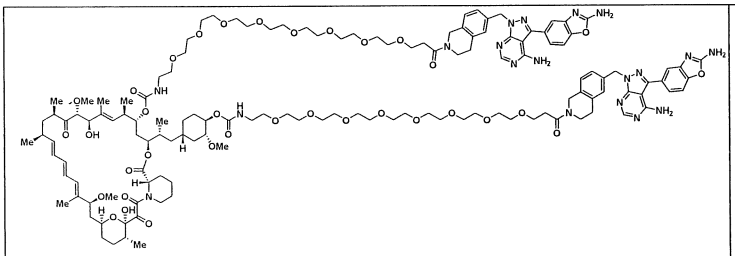
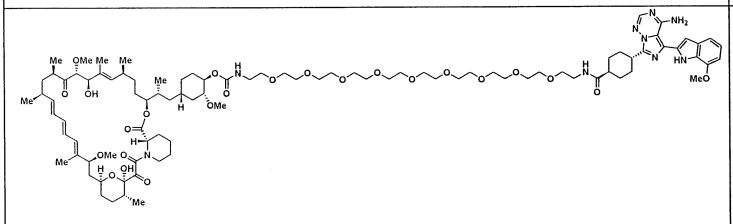
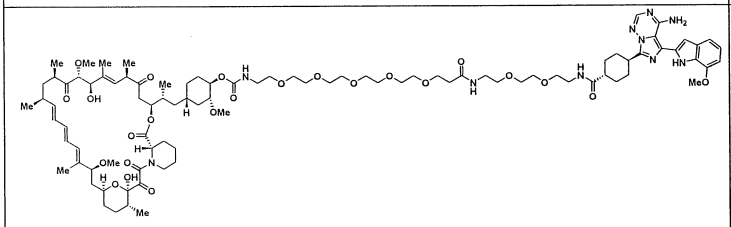
 Ví dụ 81	$C_{92}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1765,98	[M + H] = 1765,8
 Ví dụ 82	$C_{91}H_{133}N_{13}O_{23}$	[M + H] = 1776,97	[M + H] = 1776,9
 Ví dụ 83	$C_{91}H_{133}N_{10}O_{23}S$	[M + H] = 1766,93	[M + H] = 1766,8
 Ví dụ 84	$C_{95}H_{140}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1829,96	[M + H] = 1830,0
 Ví dụ 85	$C_{95}H_{142}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1831,97	[M + H] = 1831,9
 Ví dụ 86	$C_{96}H_{144}N_6O_{27}S$	[M + H] = 1845,99	[M + H] = 1846,0
 Ví dụ 87	$C_{95}H_{142}N_6O_{26}S$	[M + H] = 1815,98	[M + H] = 1815,8

 Ví dụ 88	$C_{95}H_{141}N_9O_{26}S$	[M + H] = 1856,98	[M + H] = 1856,8
 Ví dụ 89	$C_{95}H_{140}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1845,93	[M + H] = 1846,0
 Ví dụ 90	$C_{95}H_{142}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1847,95	[M + H] = 1847,9
 Ví dụ 91	$C_{96}H_{144}N_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1861,96	[M + H] = 1861,7
 Ví dụ 92	$C_{95}H_{139}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1847,95	[M + H] = 1848,0
 Ví dụ 93	$C_{95}H_{141}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1849,96	[M + H] = 1850,0
	$C_{96}H_{143}FN_6O_{27}S$	[M + H] = 1863,98	[M + H] = 1864,0

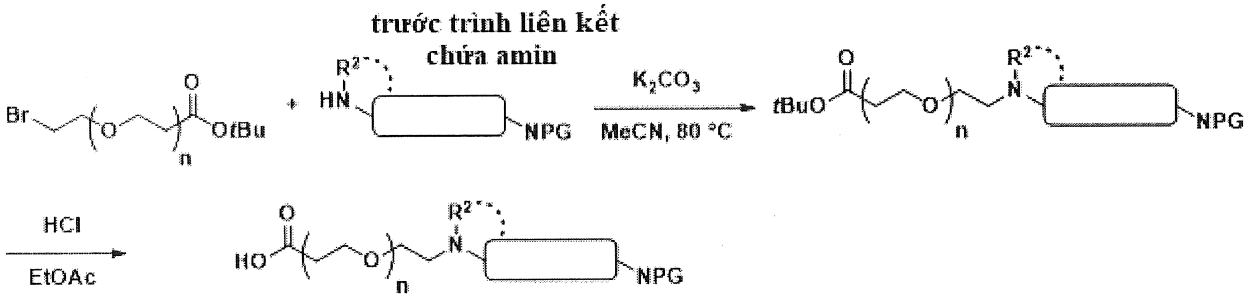
Ví dụ 94			
 Ví dụ 95	$C_{95}H_{141}FN_6O_{26}S$	[M + H] = 1833,97	[M + H] = 1833,9
 Ví dụ 96	$C_{95}H_{139}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1863,92	[M + H] = 1863,8
 Ví dụ 97	$C_{95}H_{141}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1865,94	[M + H] = 1865,8
 Ví dụ 98	$C_{96}H_{143}FN_6O_{26}S_2$	[M + H] = 1879,96	[M + H] = 1879,9
 Ví dụ 99	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,8
 Ví dụ 100	$C_{97}H_{144}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1834,04	[M + H] = 1833,8

 Ví dụ 101	$C_{99}H_{141}F_3N_8O_{25}$	[M + H] = 1900,00	[M + H] = 1899,9
 Ví dụ 102	$C_{99}H_{147}N_{11}O_{25}$	[M + H] = 1891,06	[M + H] = 1890,9
 Ví dụ 136	$C_{89}H_{135}N_9O_{23}$	[M + H] = 1698,97	[M + H] = 1698,8
 Ví dụ 137	$C_{93}H_{143}N_9O_{25}$	[M + H] = 1787,03	[M + H] = 1786,7
 Ví dụ 138	$C_{93}H_{141}N_9O_{25}$	[M + H] = 1785,01	[M + H] = 1784,9
 Ví dụ 139	$C_{89}H_{132}N_{12}O_{24}$	[M + H] = 1753,96	[M + H] = 1753,7

 Ví dụ 140	$C_{93}H_{136}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1777,98	[M + H] = 1777,7
 Ví dụ 141	$C_{88}H_{135}N_9O_{24}$	[M + H] = 1702,97	[M + H] = 1702,9
 Ví dụ 142	$C_{95}H_{140}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1806,01	[M + H] = 1805,8
 Ví dụ 143	$C_{97}H_{143}N_{13}O_{24}$	[M + H] = 1875,04	[M + H] = 1874,9
 Ví dụ 144	$C_{95}H_{141}N_{11}O_{26}S$	[M + H] = 1884,98	[M + H] = 1884,9
 Ví dụ 145	$C_{91}H_{134}N_{12}O_{24}$	[M + H] = 1779,97	[M + H] = 1779,8

 Ví dụ 146	$C_{135}H_{191}N_{19}O_3$ 5	[M + 2H]/2 = 1320,19	[M + 2H]/2 = 1320,8
 Ví dụ 147	$C_{93}H_{143}N_9O_{24}$	[M + H] = 1771,03	[M + H] = 1770,8
 Ví dụ 148	$C_{92}H_{138}N_{10}O_{24}$	[M + H] = 1768,00	[M + H] = 1767,8

Quy trình chung 3: Ghép nối este PEG chứa halogenua và trước trình liên kết chứa amin sau đó là khử bảo vệ este.



Bước 1:

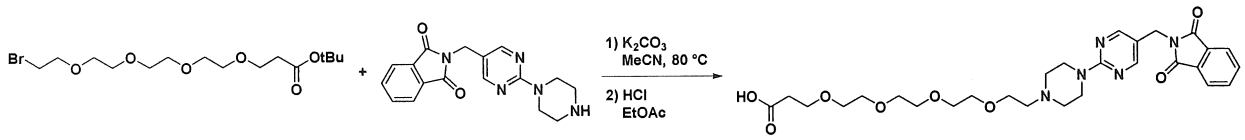
Dung dịch 0,1 M của trình liên kết có chứa amin (1,0 đương lượng) trong MeCN được thêm K_2CO_3 (2,0 đương lượng) tiếp theo là este PEG chứa halogenua (1,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở 80°C cho đến khi tiêu thụ trình liên kết

chứa amin, như được chỉ ra bằng phân tích LCMS. Sau đó phản ứng được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel để thu được sản phẩm.

Bước 2:

Cho dung dịch HCl trong EtOAc vào dung dịch 0,1 M của *tert*-butyl este PEG (1,0 đương lượng) trong EtOAc. Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tiêu thụ este PEG, như được chỉ ra bằng phân tích LCMS. Sau đó phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm.

Chất trung gian B1-1. Axit 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oic



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat

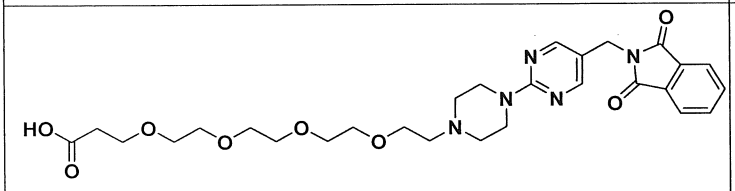
Hỗn hợp 2-((2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (7,97 g, 24,66 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (200 mL) đã được thêm K_2CO_3 (6,82 g, 49,31 mmol, 2,0 đương lượng), tiếp theo là *tert*-butyl 1-bromo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat (9,5 g, 24,66 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 85°C và khuấy trong 15 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% EtOAc/MeOH) để thu được sản phẩm (11,5 g, hiệu suất 74,3%) là chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp axit 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oic

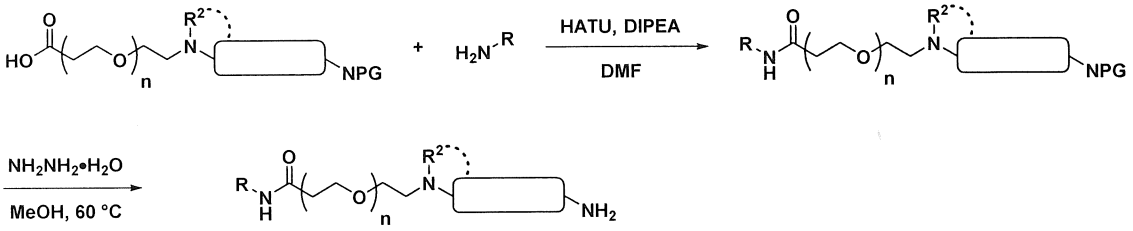
Dung dịch *tert*-butyl 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oat (3,5 g, 5,58 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOAc (50 mL) được thêm vào dung dịch HCl trong EtOAc (500 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm (5,3 g, hiệu suất 78,2%, HCl) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{28}H_{37}N_5O_8$: 572,27; tìm thấy 572,4.

Theo Quy trình chung 3, nhưng sử dụng PEG chứa halogenua thích hợp và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian B1 trong Bảng 8 đã được điều chế:

Bảng 8. Các amin được bảo vệ bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian B1-1	$C_{28}H_{37}N_5O_8$	[M + H] = 572,27	[M + H] = 572,4

Quy trình chung 4: Ghép nối axit cacboxylic PEG và chất ức chế vị trí hoạt động chứa amin, sau đó là khử bảo vệ amin.



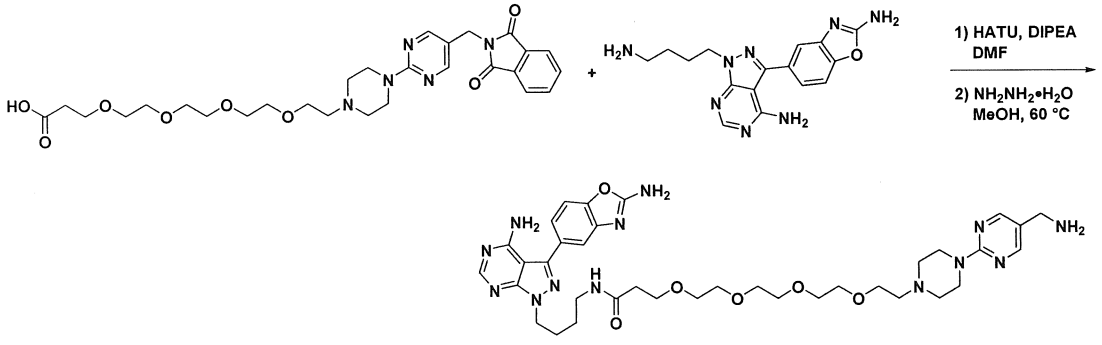
Bước 1:

Dung dịch axit cacboxylic PEG 0,15 M (1,0 đương lượng) trong DMF đã được thêm HATU (1,3 đương lượng) và DIPEA (5,0 đương lượng). Sau khi khuấy trong 30 phút, chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin (1,2 đương lượng) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tiêu thụ axit cacboxylic PEG, như được chỉ ra bởi LCMS. Phản ứng sau đó được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được sản phẩm.

Bước 2:

Thêm $NH_2NH_2•H_2O$ (4,0 đương lượng) vào dung dịch 0,1 M của amin được bảo vệ bằng phtalimit (1,0 đương lượng) trong MeOH ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C cho đến khi tiêu thụ amin được bảo vệ bằng phtalimit, như được chỉ ra bằng phân tích LCMS. Sau đó phản ứng được tinh chế bằng sắc ký pha đảo ngược để thu được sản phẩm.

Chất trung gian B2-1. N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)-1-(4-(5-(aminometyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit



Bước 1: Tổng hợp N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)-1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit

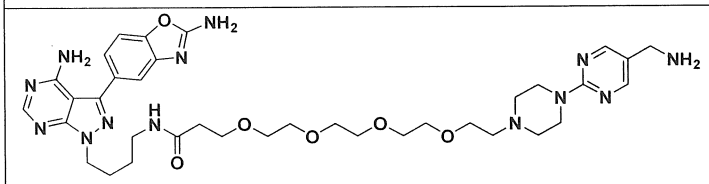
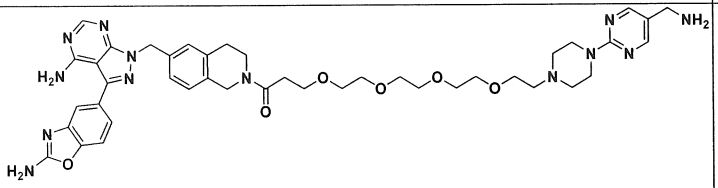
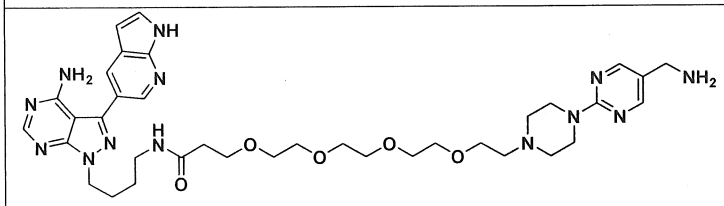
Hỗn hợp axit 1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oic (3 g, 4,93 mmol, 1,0 đương lượng, HCl) trong DMF (30 mL) được bổ sung HATU (12,11 µL, 6,41 mmol, 1,3 đương lượng) và DIPEA (4,30 mL, 24,67 mmol, 5,0 đương lượng). Sau 30 phút, 5-(4-amino-1-(4-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (4,03 g, 5,92 mmol, 1,2 đương lượng, 3TFA) đã được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) để thu được sản phẩm (5,4 g, hiệu suất 81,2%, 4TFA) là chất rắn màu đỏ nhạt. LCMS (ESI) *m/z*: [M + 2H]/2 tính toán đối với $C_{44}H_{53}N_{13}O_8$: 446,71; tìm thấy 447,0.

Bước 2: Tổng hợp N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)-1-(4-(5-(aminometyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit

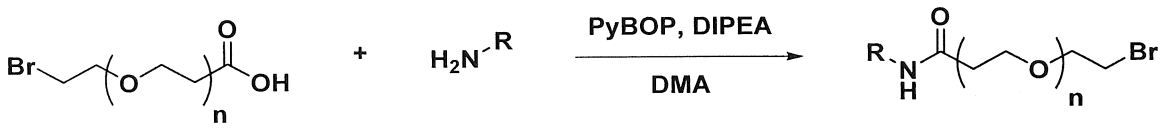
Hỗn hợp N-(4-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)butyl)-1-(4-(5-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amit (4 g, 2,97 mmol, 1,0 đương lượng, 4TFA) trong MeOH (25 mL) ở 0°C đã được thêm NH_2NH_2•H_2O (588,63 µL, 11,87 mmol, 4,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc, và bánh lọc được rửa bằng MeOH (5 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O) để thu được sản phẩm (700 mg, hiệu suất 24,5%, TFA) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) *m/z*: [M + 2H]/2 tính toán đối với $C_{36}H_{51}N_{13}O_6$: 381,71; tìm thấy 381,8.

Theo Quy trình chung 4, nhưng sử dụng chất trung gian B1 thích hợp trong Bảng 8 và chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin trong Bảng 2, chất trung gian B2 trong Bảng 9 đã được điều chế:

Bảng 9. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian B2-1	$C_{36}H_{51}N_{13}O_6$	[M + 2H]/2 = 381,71	[M + 2H]/2 = 381,8
 Chất trung gian B2-2	$C_{42}H_{53}N_{13}O_6$	[M + H] = 836,43	[M + H] = 836,4
 Chất trung gian B2-3	$C_{36}H_{51}N_{13}O_5$	[M + 2H]/2 = 373,72	[M + 2H]/2 = 737,7

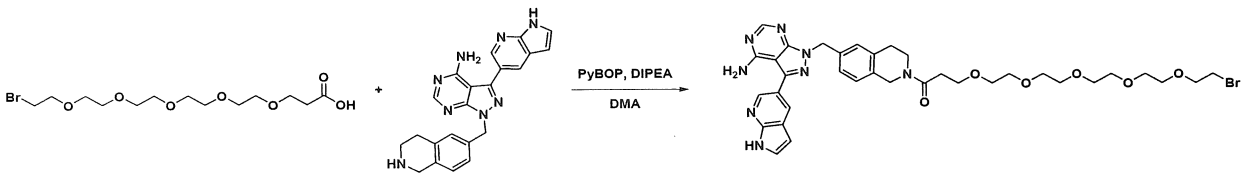
Quy trình chung 5: Ghép nối axit cacboxylic PEG chứa halogenua và chất ức chế vị trí hoạt động chứa amin.



Dung dịch 0,1 M của chất ức chế vị trí hoạt động chứa amin (1,0 đương lượng) và PEG chứa axit cacboxylic (1,2 đương lượng) trong DMA đã được thêm DIPEA (4,0 đương lượng) sau đó là PyBOP (1,3 đương lượng). Phản ứng được khuấy cho

đến khi tiêu thụ chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin, như được chỉ ra bởi LCMS. Phản ứng sau đó được tinh chế bằng HPLC pha ngược để thu được sản phẩm.

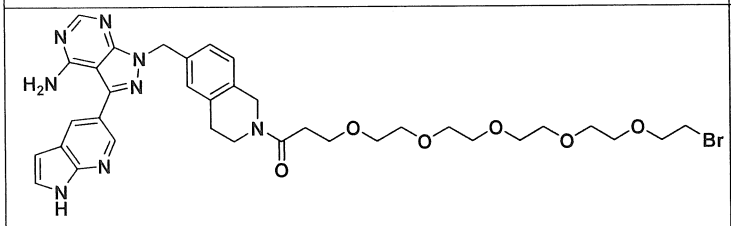
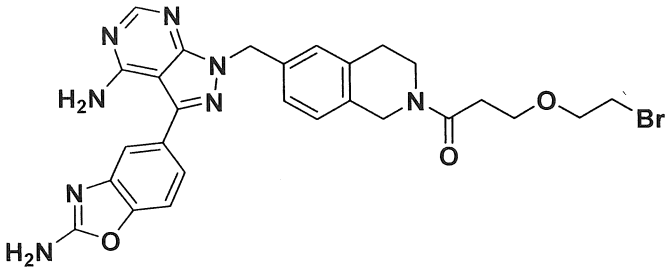
Chất trung gian B3-1. 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-on



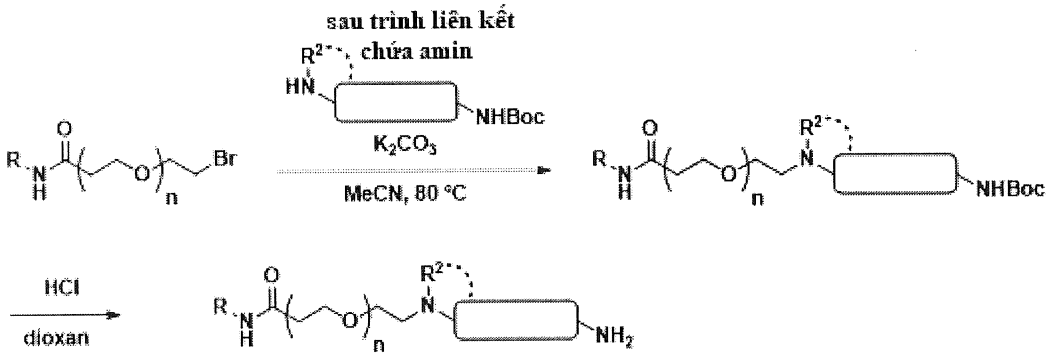
Dung dịch axit 1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-oic (105 mg, 282 µmol, 1,2 đương lượng) và 3-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (120 mg, 235 µmol, 1,0 đương lượng) trong DMA (2,34 mL) đã được thêm DIPEA (163 µL, 940 µmol, 4,0 đương lượng) tiếp theo là PyBOP (158 mg, 305 µmol, 1,3 đương lượng). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ sau đó được tinh chế bằng HPLC pha ngược (10 → 98% MeCN + 0,1% axit focmic/H_2O + 0,1% axit focmic) để thu được sản phẩm (82,7 mg, hiệu suất 47%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{35}H_{43}BrN_8O_6$: 751,26; tìm thấy 751,2.

Theo Quy trình chung 5, nhưng sử dụng axit cacboxylic PEG chứa halogenua thích hợp và chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin trong Bảng 2, chất trung gian B3 trong Bảng 10 đã được điều chế:

Bảng 10. Các PEG halogenua bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian B3-1	$C_{35}H_{43}BrN_8O_6$	[M + H] = 751,26	[M + H] = 751,2
 Chất trung gian B3-2	$C_{27}H_{27}BrN_8O_3$	[M + H] = 591,15	[M + H] = 591,2

Quy trình chung 6: Chuyển vị của PEG halogenua bằng sau trình liên kết chứa amin và khử bảo vệ của amin.



Bước 1:

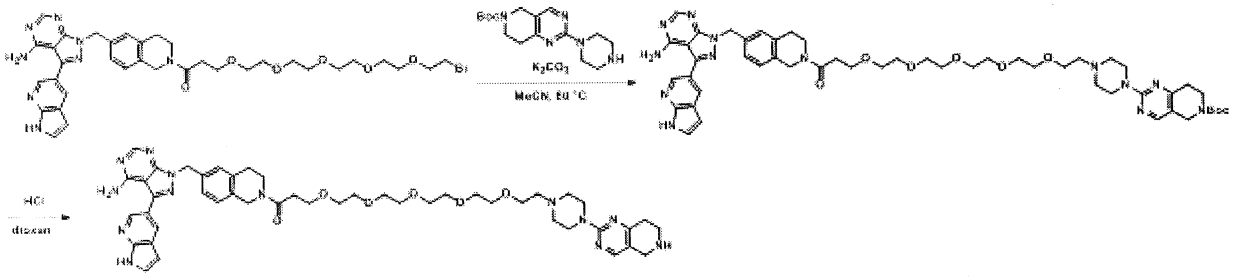
Dung dịch 0,1 M của PEG có chứa halogenua (1,0 đương lượng) trong MeCN đã được thêm K_2CO_3 (3,0 đương lượng) sau đó là sau trình liên kết có chứa amin (1,2 đương lượng). Hỗn dịch thu được được làm nóng đến 80°C và khuấy cho đến

khi tiêu thụ PEG halogenua, như được chỉ ra bằng phân tích LCMS. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và sau đó được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel để thu được sản phẩm.

Bước 2:

Dung dịch 0,07 M của amin được bảo vệ N-Boc (1,0 đương lượng) trong dioxan được thêm HCl (4 M trong dioxan, 10,0 đương lượng). Phản ứng được khuấy cho đến khi tiêu thụ amin được bảo vệ N-Boc, như được chỉ ra bởi phân tích LCMS. Sau đó phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm.

Chất trung gian B2-4. 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-1-(4-{5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-on



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl 2-[4-(18-{6-[(4-amino-3-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-18-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-1-yl)piperazin-1-yl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-cacboxylat

Huyền phù của 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-1-bromo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-on (82,7 mg, 110 µmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (1,09 mL) được bổ sung K_2CO_3 (45,6 mg, 330 µmol, 3,0 đương lượng)

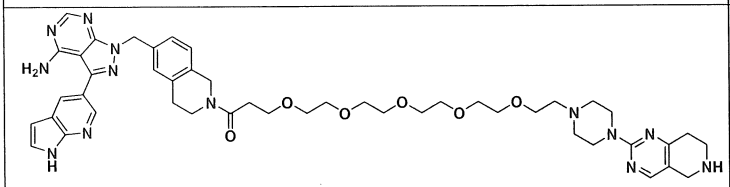
tiếp theo là *tert*-butyl 2-(piperazin-1-yl)-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-cacboxylat (42,1 mg, 132 µmol, 1,2 đương lượng). Hỗn dịch thu được được làm nóng đến 80°C trong 8 giờ, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silic dioxit dạng gel (0 → 20% MeOH/DCM) để thu được sản phẩm (75,1 mg, hiệu suất 70%). LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] tính toán đối với $C_{51}H_{67}N_{13}O_8$: 990,53; tìm thấy 990,5.

Bước 2: Tổng hợp 18-{6-[(4-amino-3-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-1-(4-{5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-18-on

Dung dịch *tert*-butyl 2-[4-(18-{6-[(4-amino-3-{1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-18-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaoctadecan-1-yl)piperazin-1-yl]-5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-cacboxylat (75,1 mg, 75,8 µmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (1 mL) đã được thêm HCl (4 M trong dioxan, 472 µL, 1,89 mmol, 10,0 đương lượng). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] tính toán đối với $C_{46}H_{59}N_{13}O_6$: 912,46; tìm thấy 912,5.

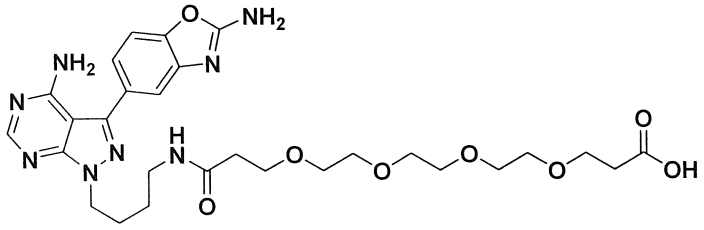
Theo Quy trình chung 6, nhưng sử dụng axit cacboxylic PEG thích hợp và chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin trong Bảng 2, chất trung gian B2 trong Bảng 11 đã được điều chế:

Bảng 11. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian B2-4	$C_{46}H_{59}N_{13}O_6$	[M + H] = 890,48	[M + H] = 890,5

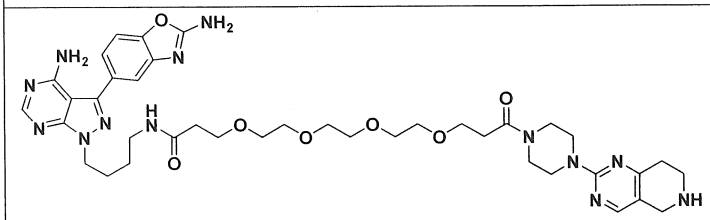
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng axit cacboxylic PEG tert-butyl este thích hợp và chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin trong Bảng 2, Chất trung gian B4 trong Bảng 12 đã được điều chế:

Bảng 12. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian B4-1	$C_{28}H_{38}N_8O_8$	[M + H] = 615,29	[M + H] = 615,1

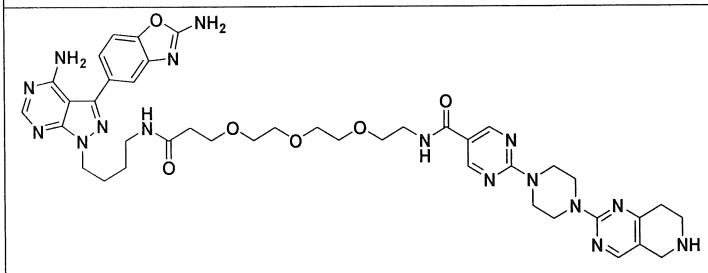
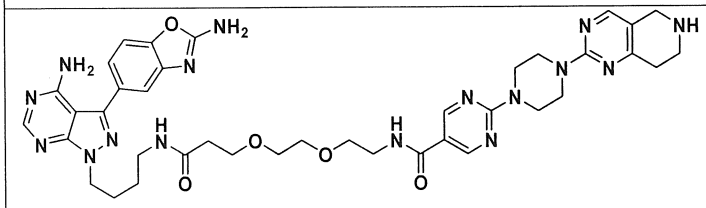
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất trung gian B4 thích hợp trong Bảng 12 và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian B2 trong Bảng 13 đã được điều chế:

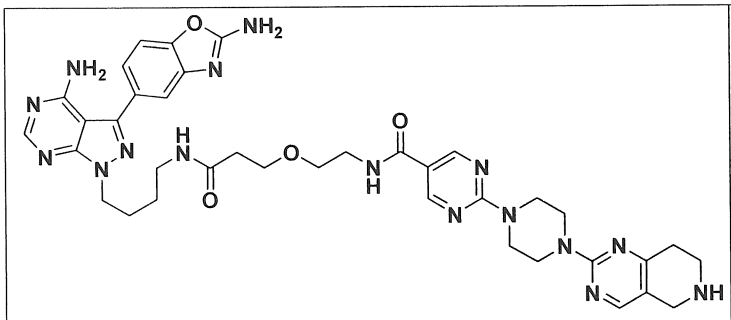
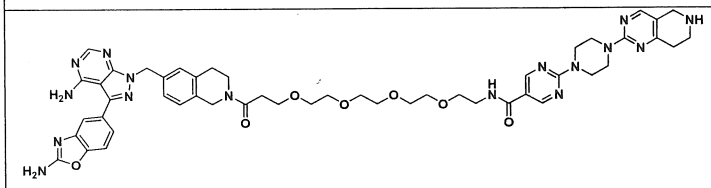
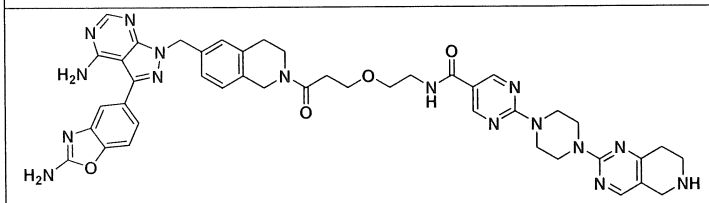
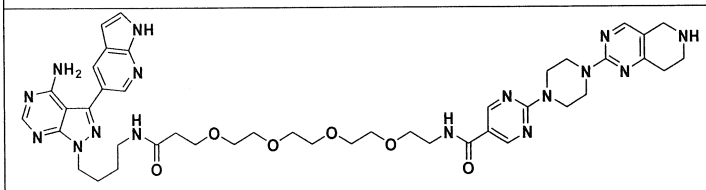
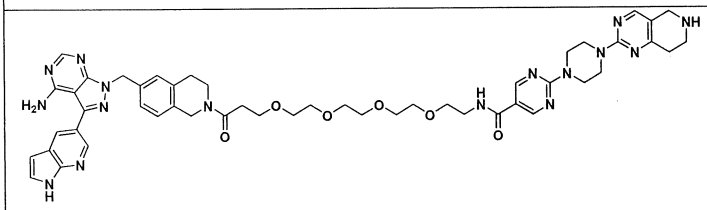
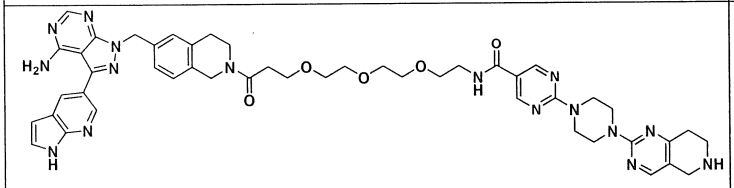
Bảng 13. Các amin bổ sung được điều chế

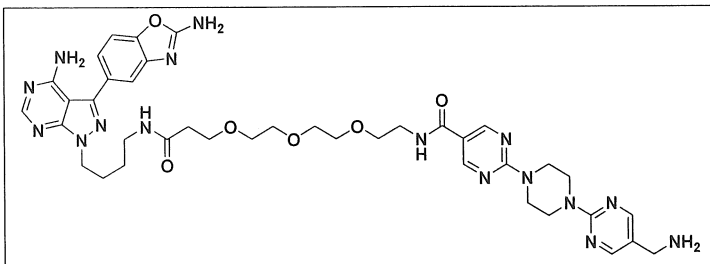
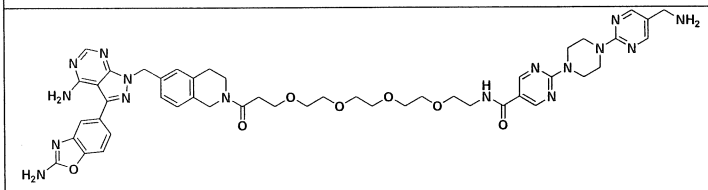
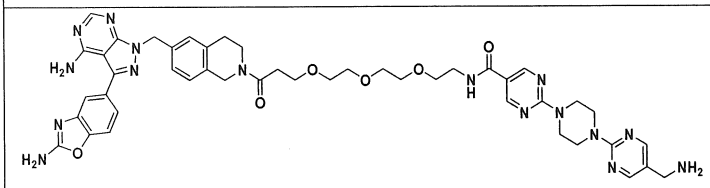
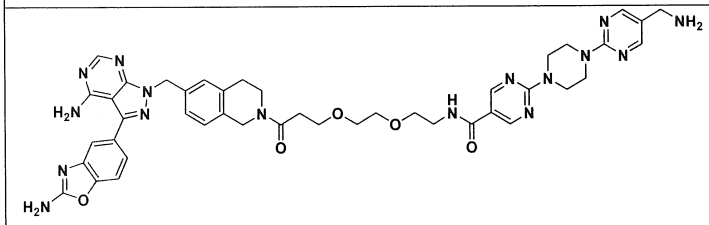
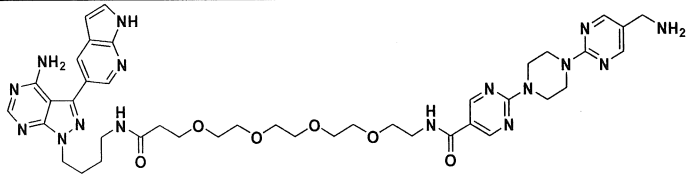
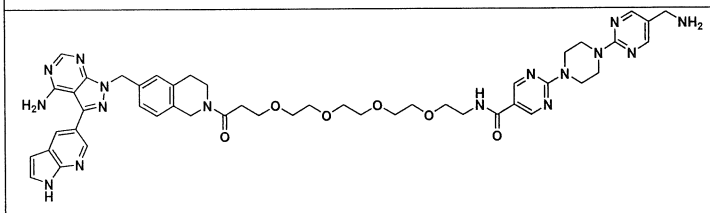
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian B2-5	$C_{39}H_{53}N_{13}O_7$	[M + H] = 816,43	[M + H] = 816,4

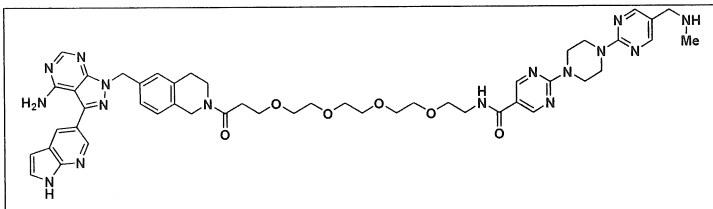
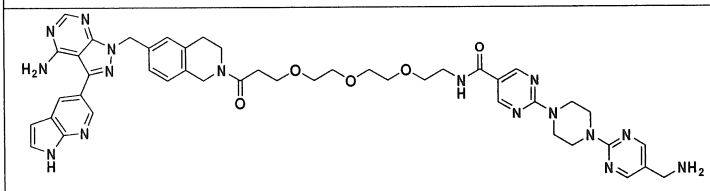
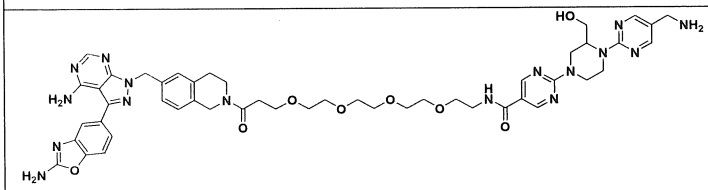
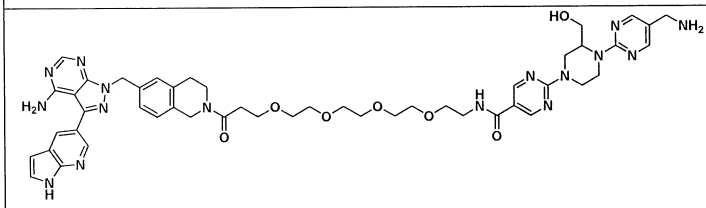
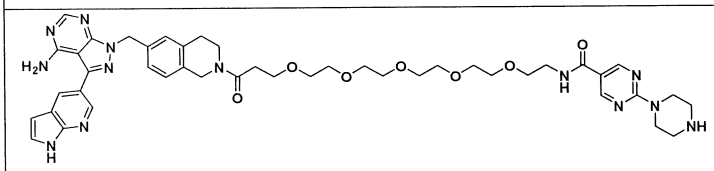
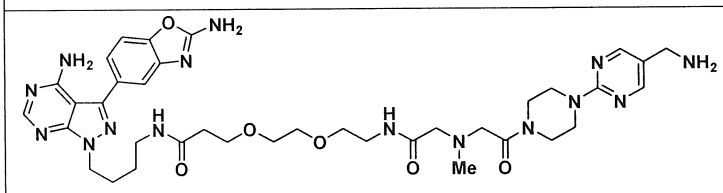
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất trung gian A1 thích hợp và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian B2 trong Bảng 14 đã được điều chế:

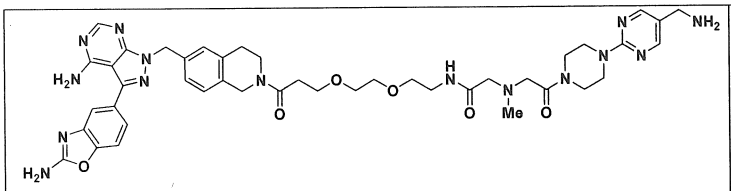
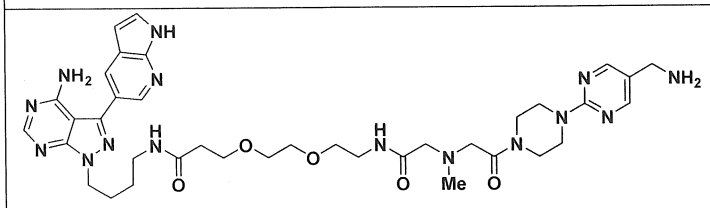
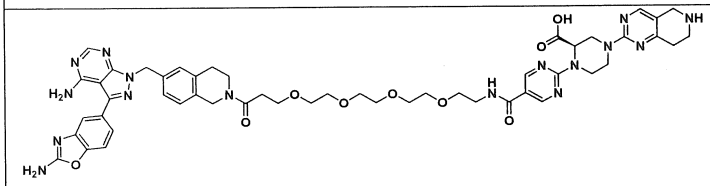
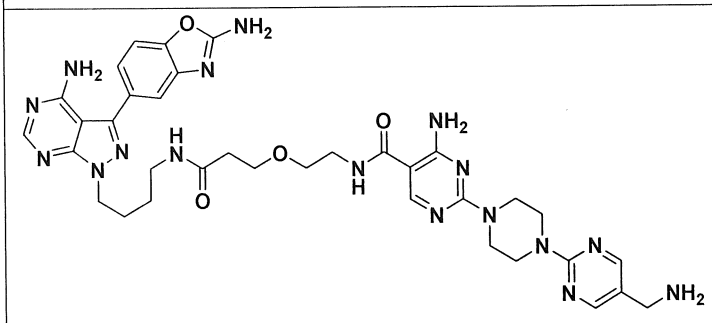
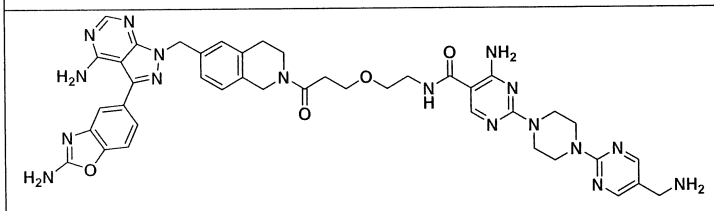
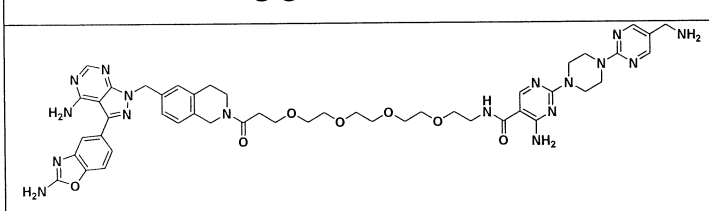
Bảng 14. Các amin bổ sung được điều chế

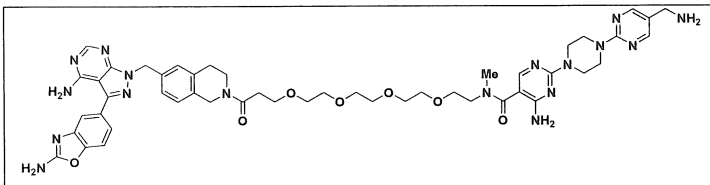
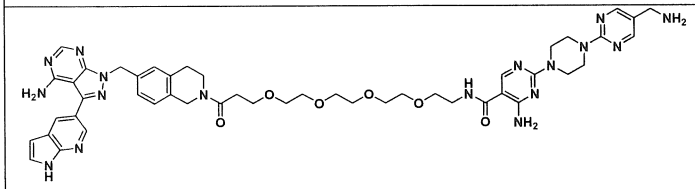
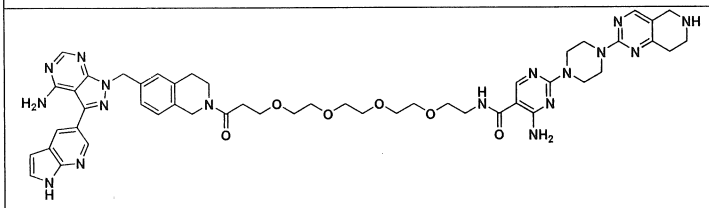
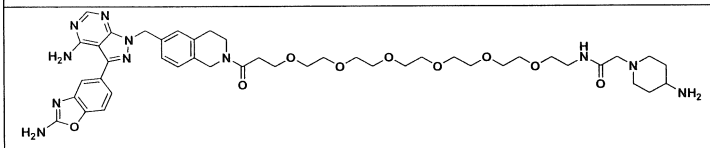
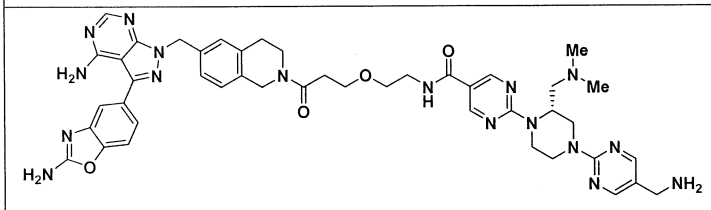
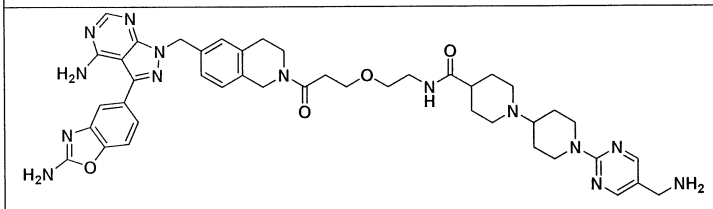
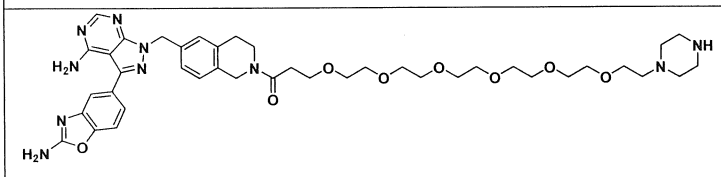
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian B2-6	$C_{41}H_{52}N_{16}O_6$	[M + H] = 865,44	[M + H] = 865,2
 Chất trung gian B2-7	$C_{39}H_{48}N_{16}O_5$	[M + H] = 821,41	[M + H] = 821,2

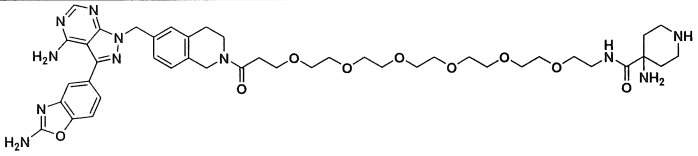
 Chất trung gian B2-8	$C_{37}H_{44}N_{16}O_4$	[M + H] = 777,38	[M + H] = 777,3
 Chất trung gian B2-9	$C_{49}H_{58}N_{16}O_7$	[M + H] = 983,48	[M + H] = 983,4
 Chất trung gian B2-10	$C_{43}H_{46}N_{16}O_4$	[M + H] = 851,40	[M + H] = 851,4
 Chất trung gian B2-11	$C_{43}H_{56}N_{16}O_6$	[M + H] = 893,47	[M + H] = 893,3
 Chất trung gian B2-12	$C_{49}H_{58}N_{16}O_6$	[M + Na] = 989,46	[M + Na] = 989,4
 Chất trung gian B2-13	$C_{47}H_{54}N_{16}O_5$	[M + H] = 923,46	[M + H] = 923,4

 Chất trung gian B2-14	$C_{39}H_{50}N_{16}O_6$	[M + H] = 839,42	[M + H] = 839,3
 Chất trung gian B2-15	$C_{47}H_{56}N_{16}O_7$	[M + H] = 957,46	[M + H] = 957,7
 Chất trung gian B2-16	$C_{45}H_{52}N_{16}O_6$	[M + Na] = 935,42	[M + Na] = 935,3
 Chất trung gian B2-17	$C_{43}H_{48}N_{16}O_5$	[M + Na] = 891,39	[M + Na] = 891,4
 Chất trung gian B2-18	$C_{41}H_{54}N_{16}O_6$	[M + H] = 867,45	[M + H] = 867,3
 Chất trung gian B2-19	$C_{47}H_{56}N_{16}O_6$	[M + H] = 941,47	[M + H] = 941,2

 Chất trung gian B2-20	$C_{48}H_{58}N_{16}O_6$	[M + H] = 955,48	[M + H] = 955,2
 Chất trung gian B2-21	$C_{45}H_{52}N_{16}O_5$	[M + H] = 897,44	[M + H] = 897,3
 Chất trung gian B2-22	$C_{48}H_{58}N_{16}O_8$	[M + H] = 987,47	[M + H] = 987,42
 Chất trung gian B2-23	$C_{48}H_{58}N_{16}O_7$	[M + H] = 971,48	[M + H] = 971,31
 Chất trung gian B2-24	$C_{44}H_{55}N_{13}O_7$	[M + H] = 878,44	[M + H] = 878,5
 Chất trung gian B2-25	$C_{37}H_{51}N_{15}O_6$	[M + H] = 802,42	[M + H] = 802,4

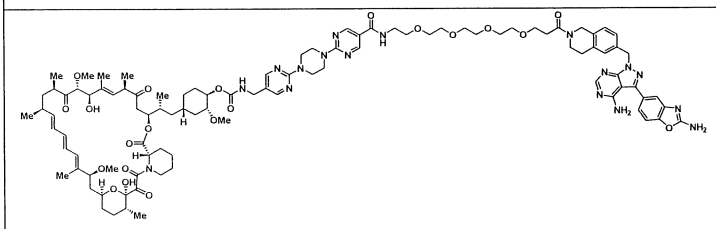
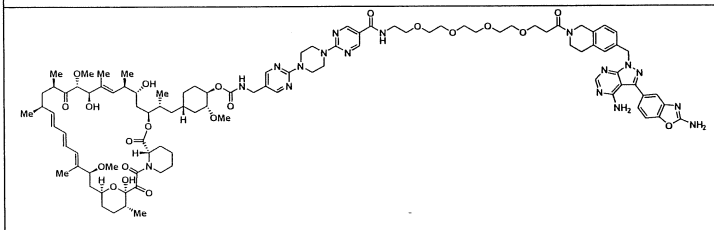
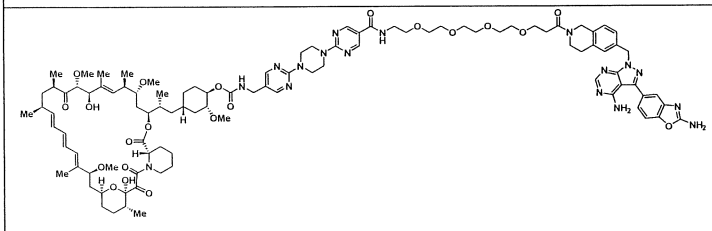
 Chất trung gian B2-26	$C_{43}H_{53}N_{15}O_6$	[M + H] = 876,44	[M + H] = 876,4
 Chất trung gian B2-27	$C_{37}H_{51}N_{15}O_5$	[M + H] = 786,43	[M + H] = 786,5
 Chất trung gian B2-28	$C_{50}H_{58}N_{16}O_9$	[M + H] = 1027,47	[M + H] = 1027,1
 Chất trung gian B2-29	$C_{35}H_{43}N_{17}O_4$	[M + H] = 766,38	[M + H] = 766,3
 Chất trung gian B2-30	$C_{41}H_{45}N_{17}O_4$	[M + H] = 840,39	[M + H] = 840,4
 Chất trung gian B2-31	$C_{47}H_{57}N_{17}O_7$	[M + H] = 972,47	[M + H] = 972,5

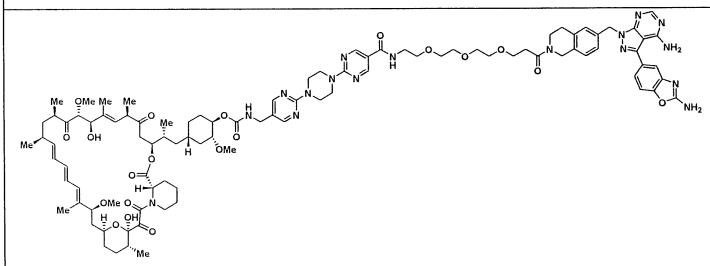
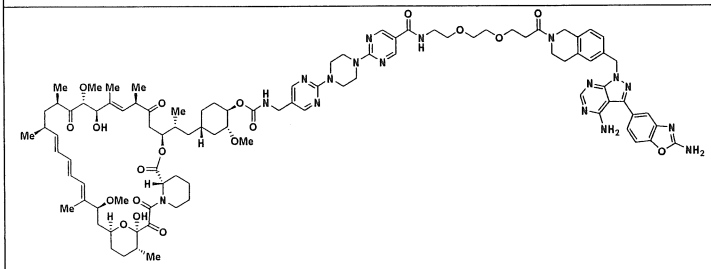
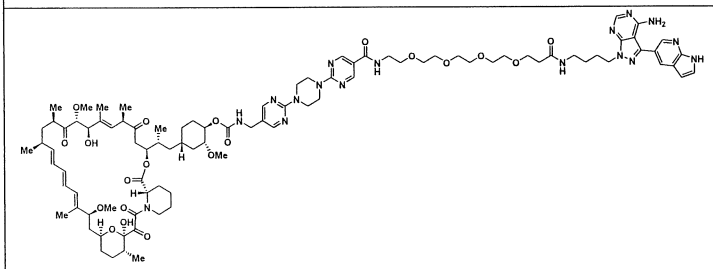
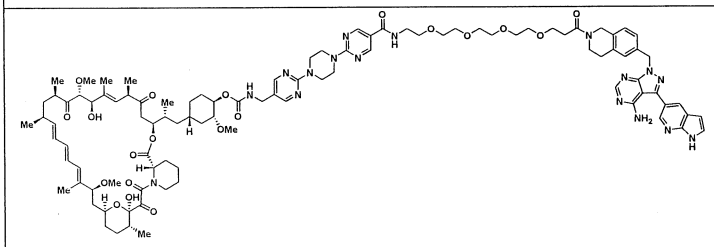
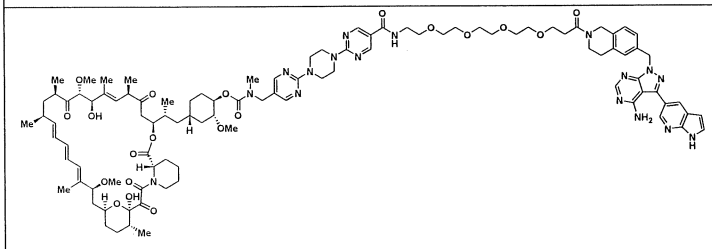
 Chất trung gian B2-32	$C_{48}H_{59}N_{17}O_7$	[M + H] = 986,49	[M + H] = 986,4
 Chất trung gian B2-33	$C_{47}H_{57}N_{17}O_6$	[M + H] = 956,48	[M + H] = 956,3
 Chất trung gian B2-34	$C_{49}H_{59}N_{17}O_6$	[M + H] = 982,49	[M + H] = 982,2
 Chất trung gian B2-35	$C_{44}H_{61}N_{11}O_9$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,3
 Chất trung gian B2-36	$C_{44}H_{51}N_{17}O_4$	[M + H] = 882,44	[M + H] = 882,4
 Chất trung gian B2-37	$C_{43}H_{52}N_{14}O_4$	[M + H] = 829,44	[M + H] = 829,3
	$C_{41}H_{56}N_{10}O_8$	[M + H] = 817,44	[M + H] = 817,2

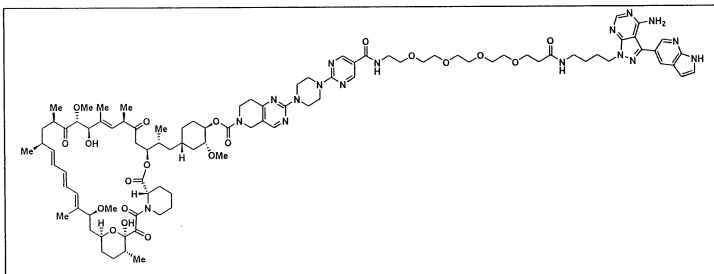
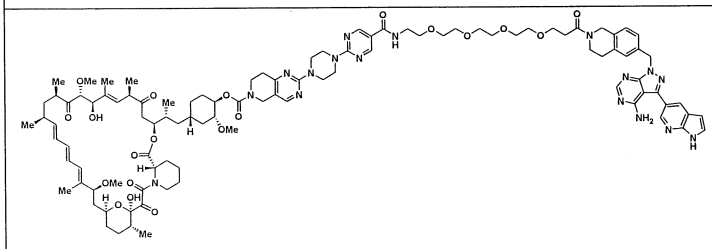
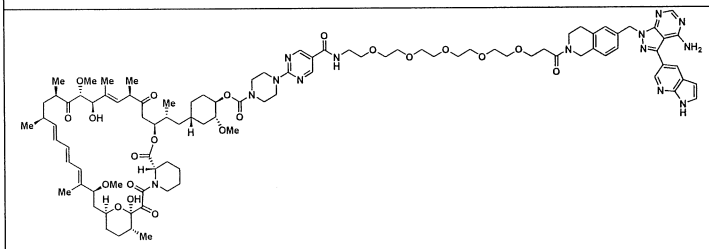
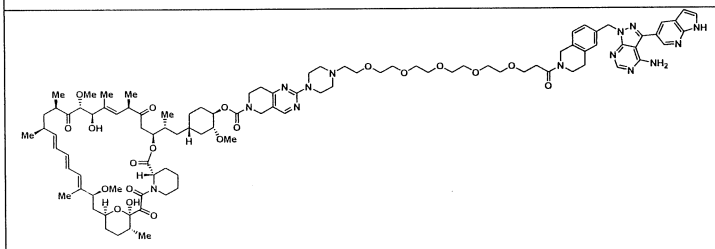
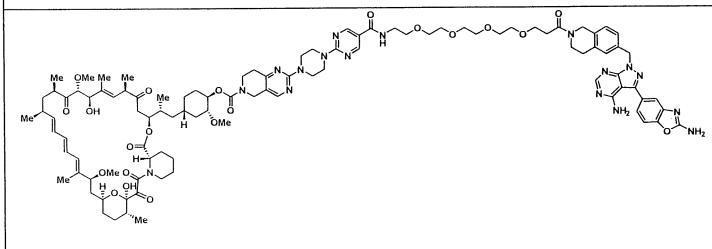
Chất trung gian B2-38			
 Chất trung gian B2-39	$C_{43}H_{59}N_{11}O_9$	[M + H] = 874,46	[M + H] = 874,3

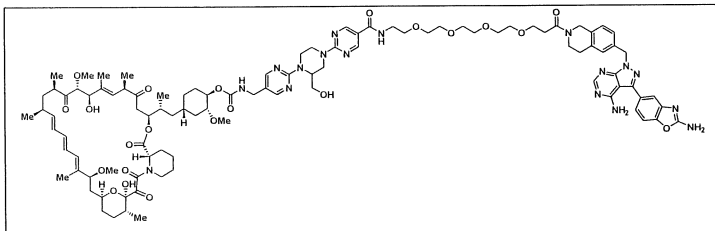
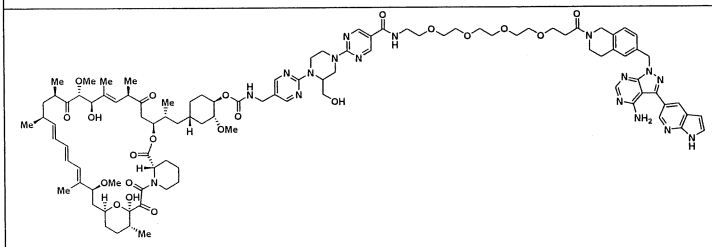
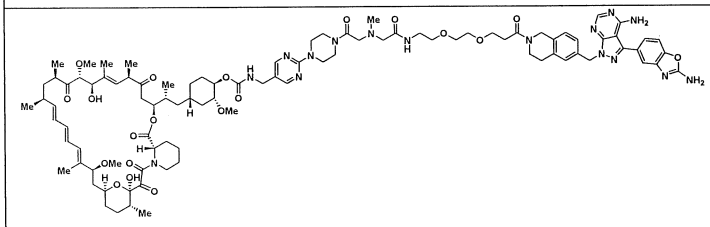
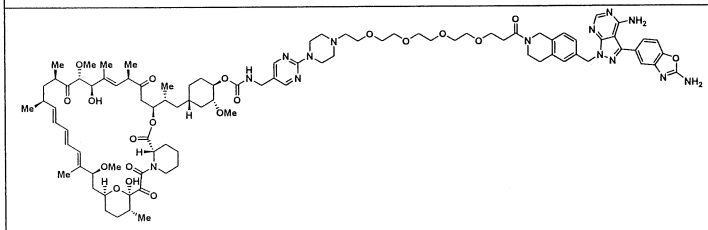
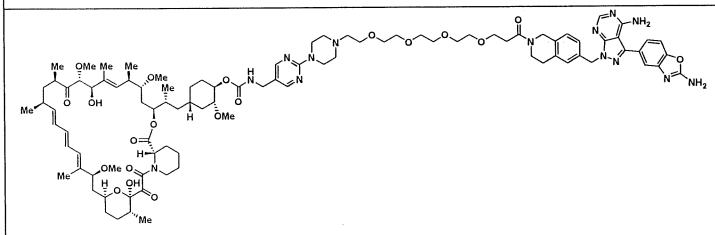
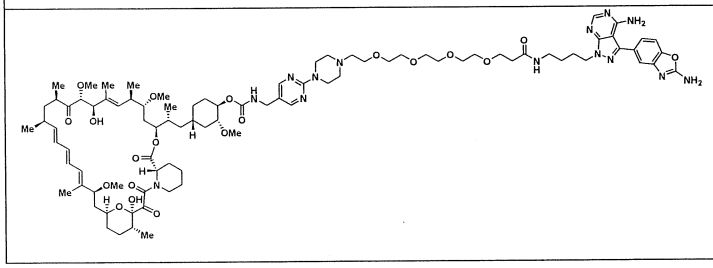
Theo Quy trình chung 2, nhưng sử dụng monome rapamyxin chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và chất trung gian B2 từ Bảng 9, 11 và 13 và 14, các chất tương tự hóa trị hai Loạt 2 trong Bảng 15 đã được tổng hợp:

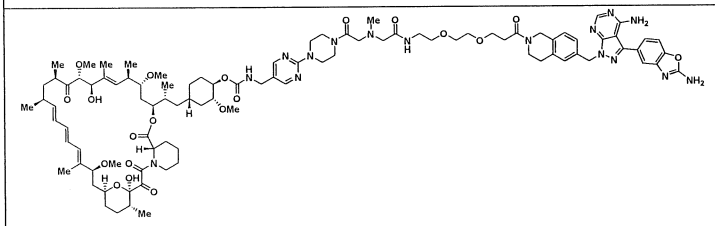
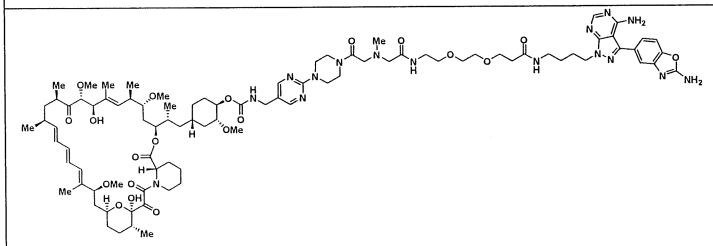
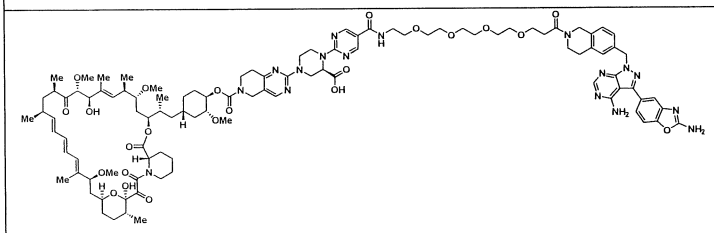
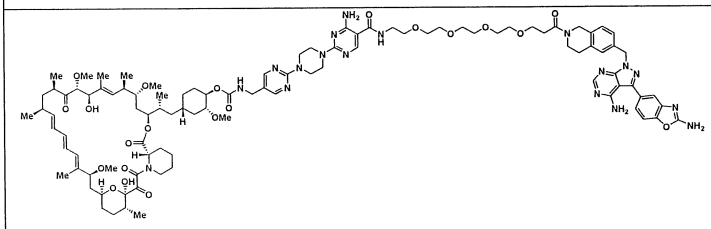
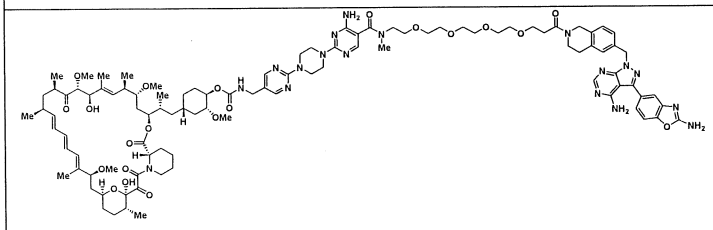
Bảng 15. Các hợp chất hóa trị 2 loạt 2:

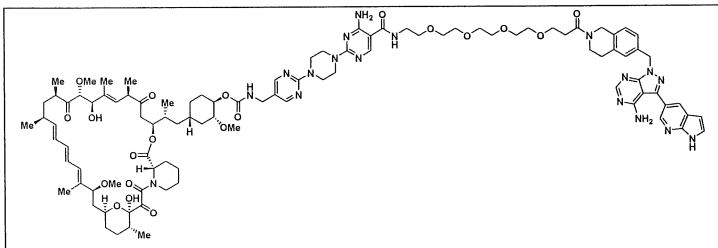
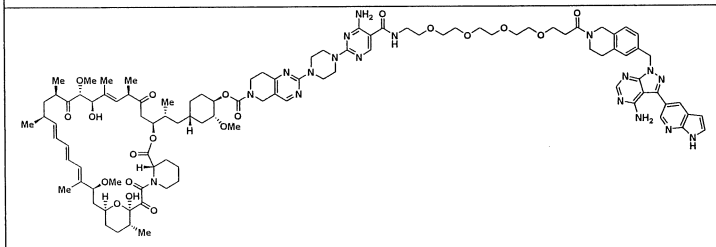
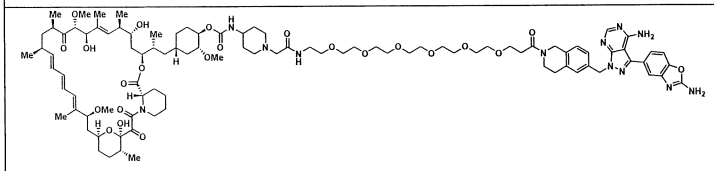
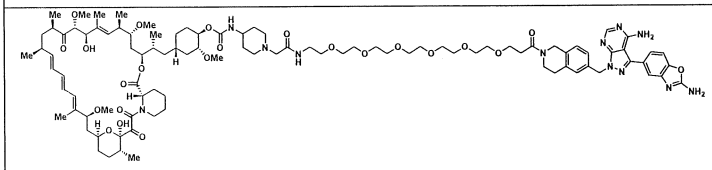
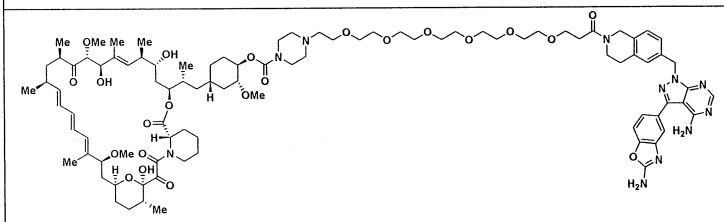
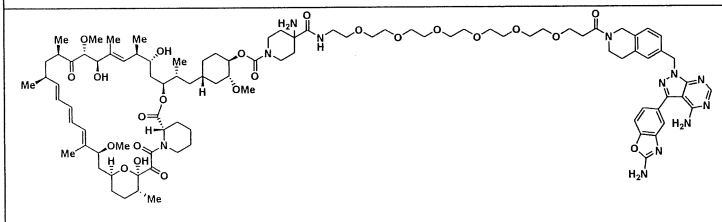
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 27	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1896,99	[M + H] = 1896,7
 Ví dụ 28	$C_{99}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1899,01	[M + H] = 1899,1
	$C_{100}H_{137}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1913,03	[M + H] = 1913,0

Ví dụ 29			
 Ví dụ 30	$C_{97}H_{129}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1852,97	[M + H] = 1852,9
 Ví dụ 31	$C_{95}H_{125}N_{17}O_{19}$	[M + H] = 1808,94	[M + H] = 1809,0
 Ví dụ 32	$C_{93}H_{131}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1806,98	[M + H] = 1806,7
 Ví dụ 33	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1881.,00	[M + H] = 1881,0
 Ví dụ 34	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1895,01	[M + H] = 1895,1

 Ví dụ 35	$C_{95}H_{133}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1833,00	[M + H] = 1832,9
 Ví dụ 36	$C_{101}H_{135}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1907,01	[M + H] = 1907,0
 Ví dụ 37	$C_{96}H_{132}N_{14}O_{21}$	[M + H] = 1817,98	[M + H] = 1817,9
 Ví dụ 38	$C_{98}H_{136}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1830,01	[M + H] = 1830,1
 Ví dụ 39	$C_{101}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1923,01	[M + H] = 1923,1

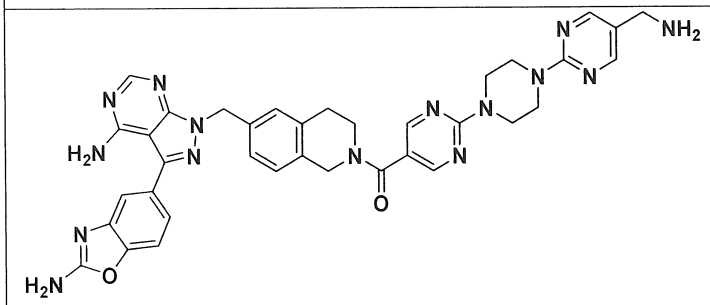
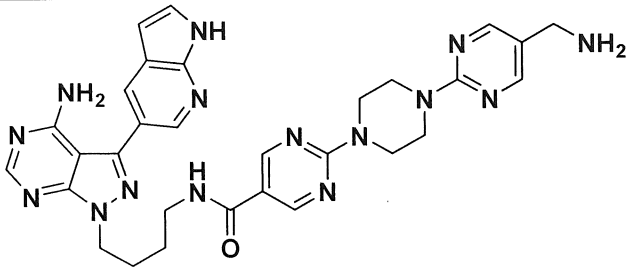
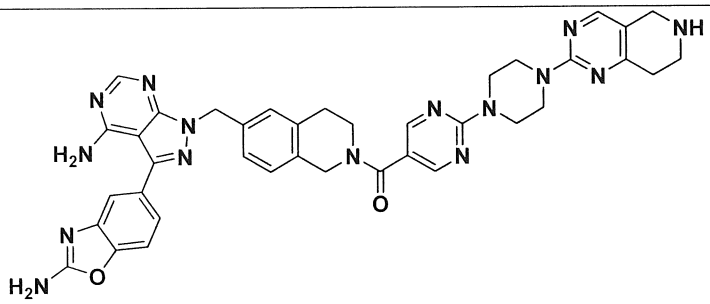
 Ví dụ 40	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{22}$	[M + H] = 1927,01	[M + H] = 1927,0
 Ví dụ 41	$C_{100}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1911,01	[M + H] = 1911,0
 Ví dụ 42	$C_{95}H_{130}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1815,97	[M + H] = 1816,0
 Ví dụ 43	$C_{94}H_{130}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1775,97	[M + H] = 1775,9
 Ví dụ 44	$C_{95}H_{134}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1791,99	[M + H] = 1791,8
	$C_{89}H_{132}N_{14}O_{20}$	[M + H] = 1717,98	[M + H] = 1717,9

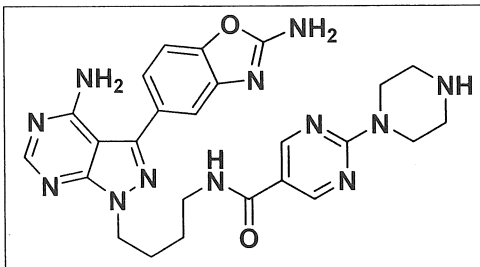
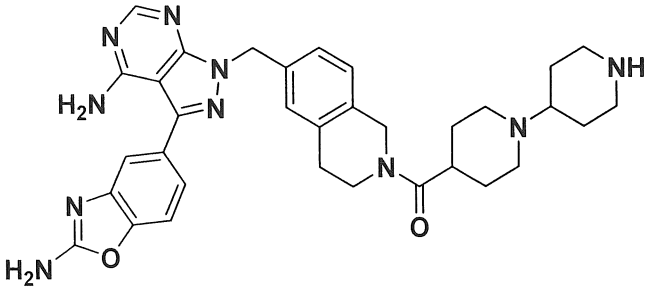
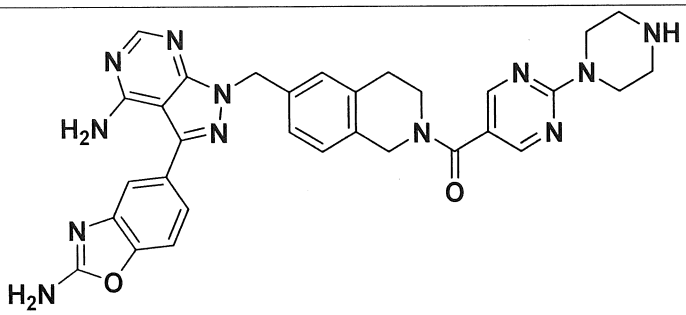
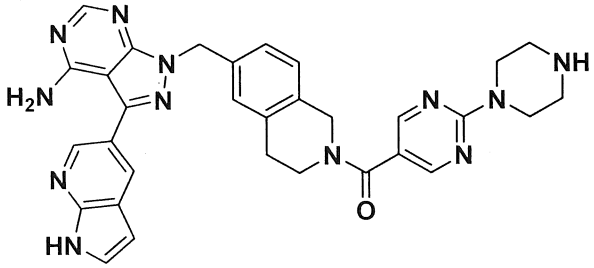
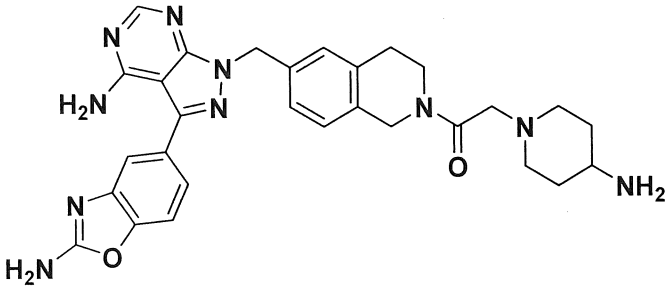
Ví dụ 45			
 Ví dụ 103	$C_{96}H_{134}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1832,00	[M + H] = 1832,0
 Ví dụ 104	$C_{90}H_{132}N_{16}O_{20}$	[M + H] = 1757,99	[M + H] = 1757,9
 Ví dụ 105	$C_{103}H_{139}N_{17}O_{23}$	[M + H] = 1983,03	[M + H] = 1983,0
 Ví dụ 106	$C_{100}H_{138}N_{18}O_{21}$	[M + H] = 1928,04	[M + H] = 1927,9
 Ví dụ 107	$C_{101}H_{140}N_{18}O_{21}$	[M + H] = 1942,05	[M + H] = 1942,1

 Ví dụ 108	$C_{99}H_{134}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1896,01	[M + H] = 1896,0
 Ví dụ 109	$C_{101}H_{136}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1922,03	[M + H] = 1922,1
 Ví dụ 110	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1830,02	[M + H] = 1829,9
 Ví dụ 111	$C_{97}H_{142}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1844,04	[M + H] = 1843,9
 Ví dụ 149	$C_{93}H_{135}N_{11}O_{22}$	[M + H] = 1758,99	[M + H] = 1758,9
 Ví dụ 150	$C_{95}H_{138}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1816,01	[M + H] = 1815,9

Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin thích hợp trong Bảng 2 và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, Chất trung gian C1 trong Bảng 16 đã được điều chế:

Bảng 16. Các amin bổ sung được điều chế

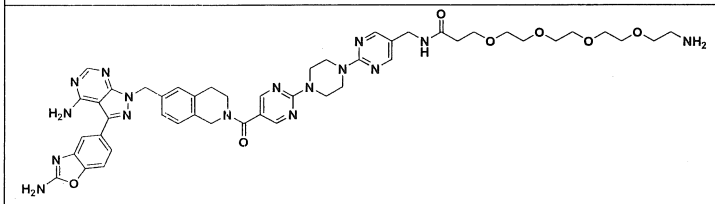
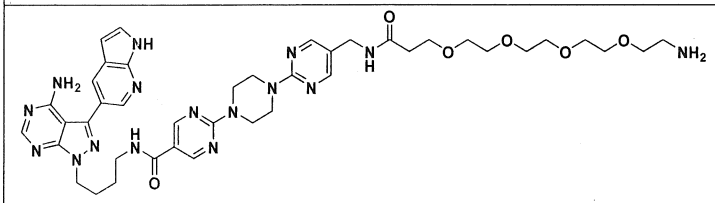
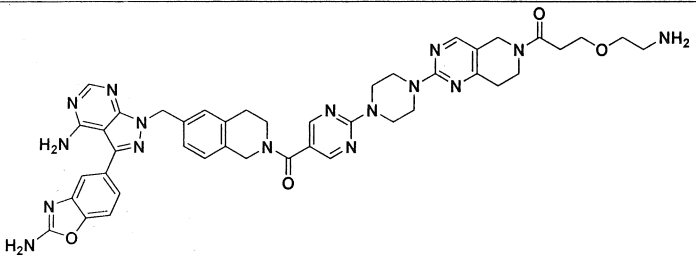
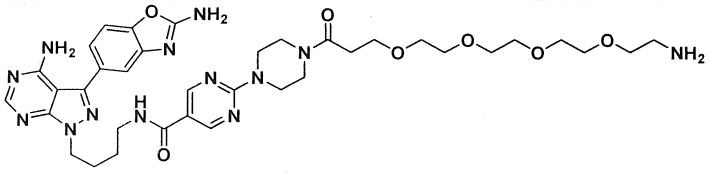
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian C1-1	$C_{36}H_{35}N_{15}O_2$	[M + H] = 710,32	[M + H] = 710,2
 Chất trung gian C1-2	$C_{30}H_{33}N_{15}O$	[M + H] = 620,31	[M + H] = 620,2
 Chất trung gian C1-3	$C_{38}H_{37}N_{15}O_2$	[M + H] = 736,34	[M + H] = 736,2

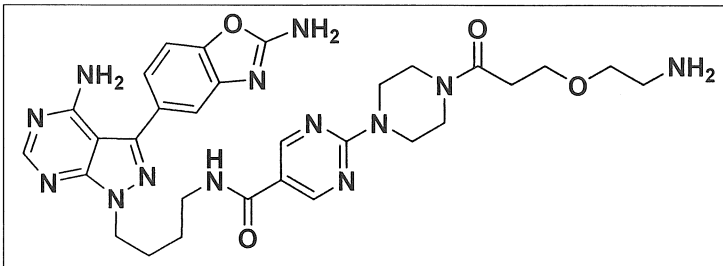
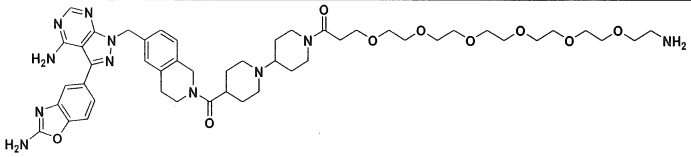
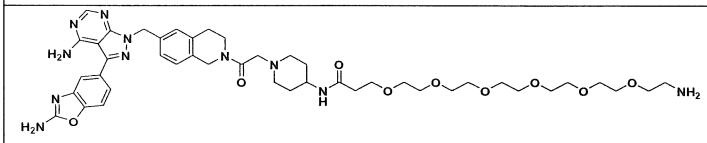
 Chất trung gian C1-4	$C_{25}H_{28}N_{12}O_2$	[M + H] = 529,26	[M + H] = 529,5
 Chất trung gian C1-5	$C_{33}H_{38}N_{10}O_2$	[M + H] = 607,33	[M + H] = 607,3
 Chất trung gian C1-6	$C_{31}H_{30}N_{12}O_2$	[M + H] = 603,27	[M + H] = 603,3
 Chất trung gian C1-7	$C_{31}H_{30}N_{12}O$	[M + H] = 587,28	[M + H] = 587,3
	$C_{29}H_{32}N_{10}O_2$	[M + H] = 553,28	[M + H] = 553,3

Chất trung gian C1-8			

Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng axit cacboxylic PEG và chất trung gian C1 trong Bảng 16, chất trung gian C2 trong Bảng 17 đã được điều chế:

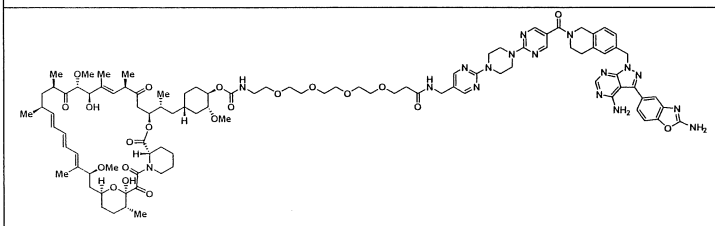
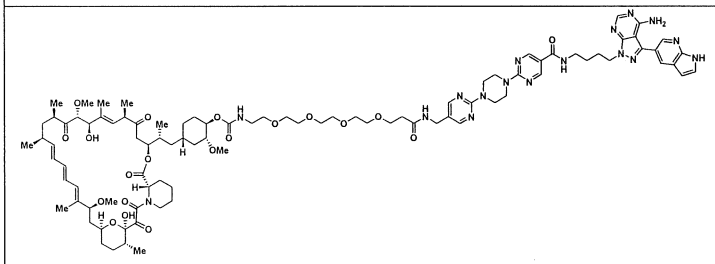
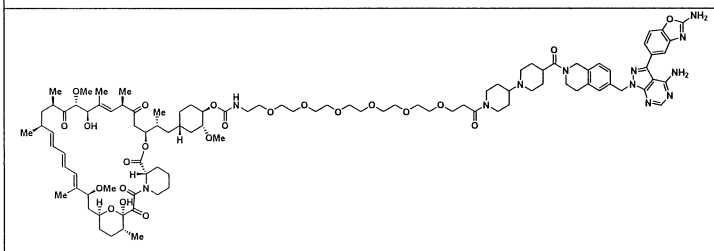
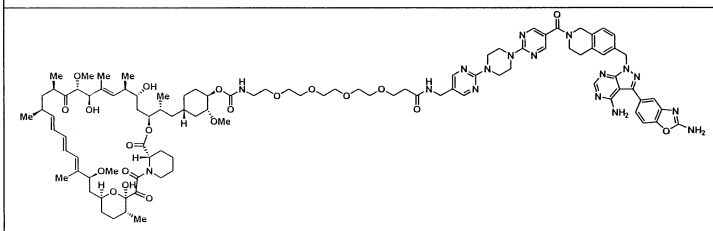
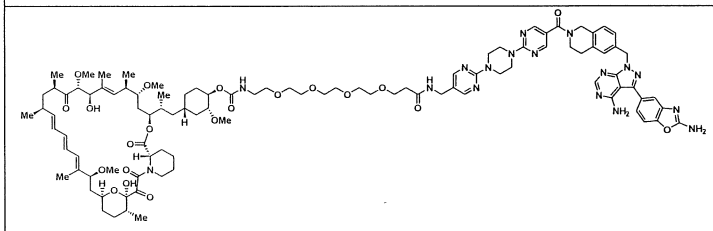
Bảng 17. Các amin bổ sung được điều chế

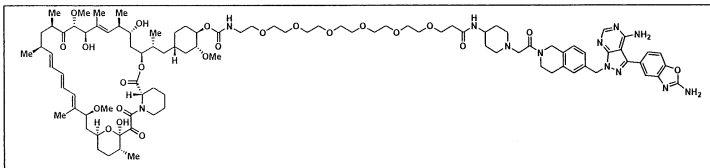
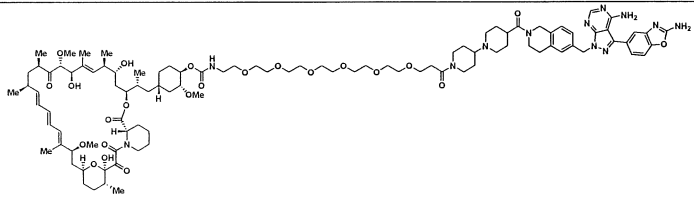
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian C2-1	$C_{47}H_{56}N_{16}O_7$	[M + H] = 957,46	[M + H] = 957,7
 Chất trung gian C2-2	$C_{41}H_{54}N_{16}O_6$	[M + H] = 867,45	[M + H] = 867,2
 Chất trung gian C2-3	$C_{43}H_{46}N_{16}O_4$	[M + H] = 851,40	[M + H] = 851,2
 Chất trung gian C2-4	$C_{36}H_{49}N_{13}O_7$	[M + H] = 776,40	[M + H] = 776,3

 Chất trung gian C2-5	$C_{30}H_{37}N_{13}O_4$	[M + H] = 644,32	[M + H] = 644,3
 Chất trung gian C2-6	$C_{48}H_{67}N_{11}O_9$	[M + H] = 942,52	[M + H] = 943,2
 Chất trung gian C2-7	$C_{44}H_{61}N_{11}O_9$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,3

Theo Quy trình chung 2, nhưng bằng cách sử dụng monome rapamyxin có chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và Chất trung gian C2 từ Bảng 17, các chất tương tự hóa trị hai Loạt 3 trong Bảng 18 đã được tổng hợp:

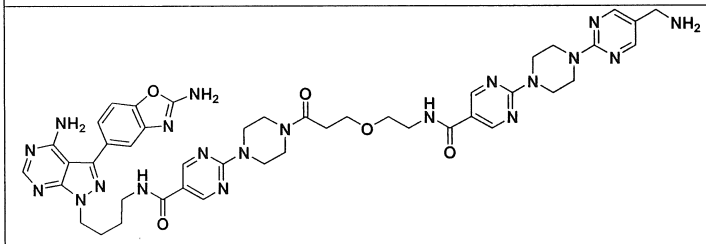
Bảng 18. Các hợp chất hóa trị 2 dòng 3

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 46	$C_{99}H_{133}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1896,99	[M + H] = 1897,3
 Ví dụ 47	$C_{93}H_{131}N_{17}O_{20}$	[M + H] = 1806,98	[M + H] = 1806,8
 Ví dụ 48	$C_{100}H_{144}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1882,06	[M + H] = 1882,1
 Ví dụ 49	$C_{99}H_{135}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1899,01	[M + H] = 1899,1
 Ví dụ 50	$C_{100}H_{137}N_{17}O_{21}$	[M + H] = 1913,03	[M + H] = 1913,1

 Ví dụ 112	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1830,02	[M + H] = 1829,9
 Ví dụ 113	$C_{100}H_{146}N_{12}O_{23}$	[M + H] = 1884,07	[M + H] = 1883,7

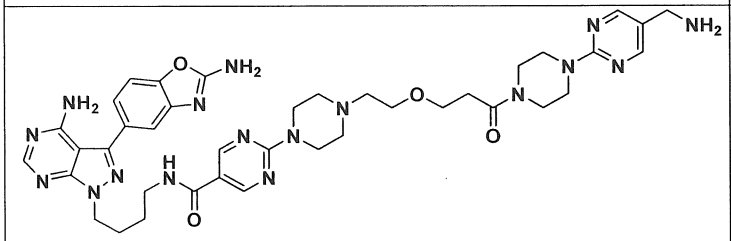
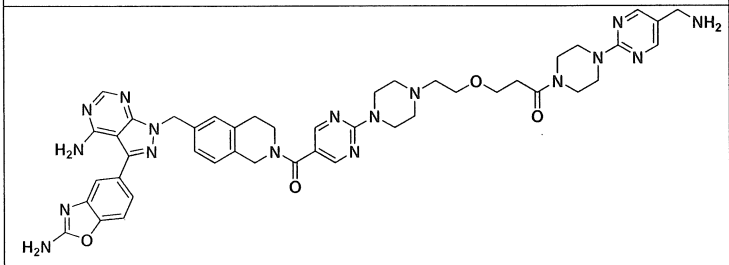
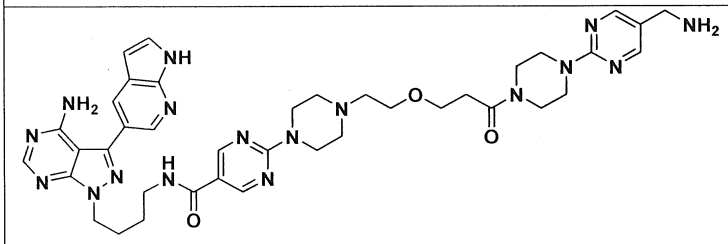
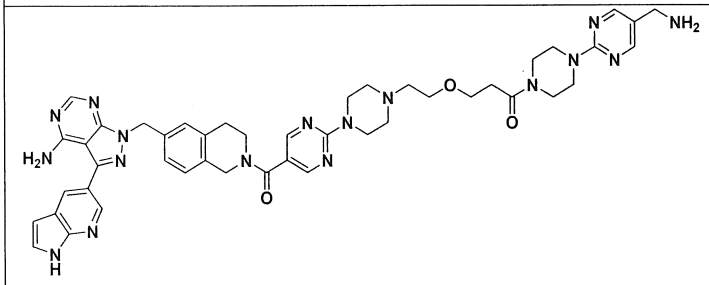
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất trung gian C2 thích hợp trong Bảng 17 và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian D1 trong Bảng 19 đã được điều chế:

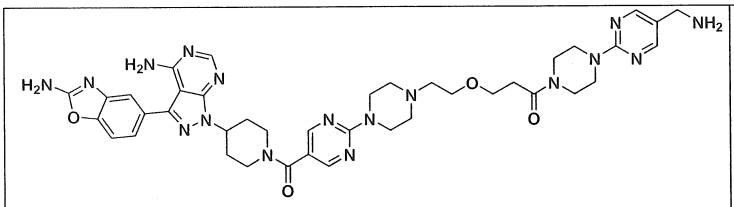
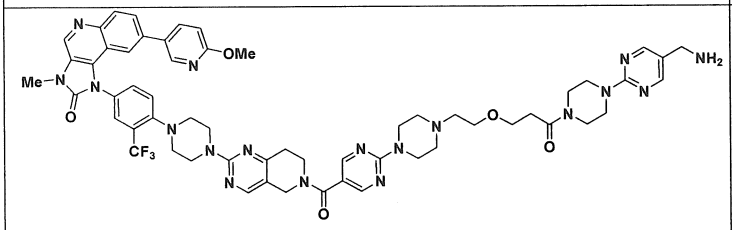
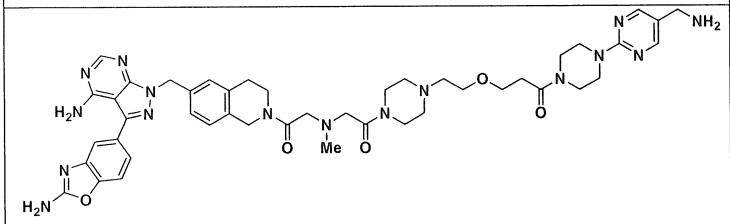
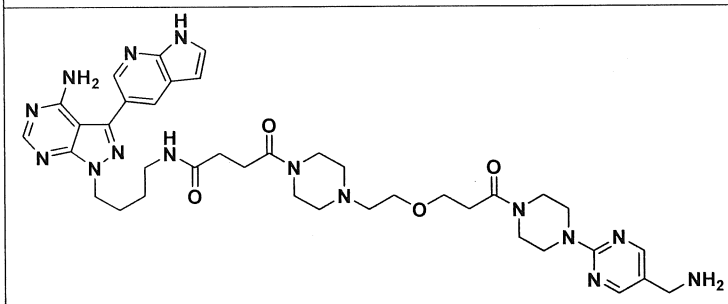
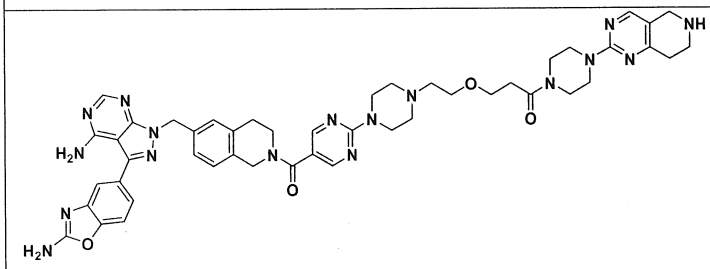
Bảng 19. Các amin bổ sung được điều chế

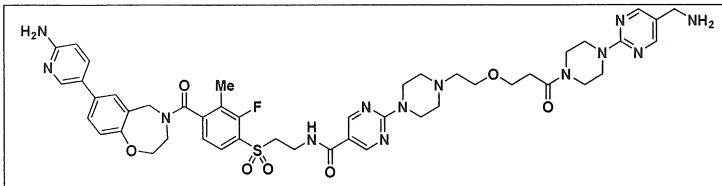
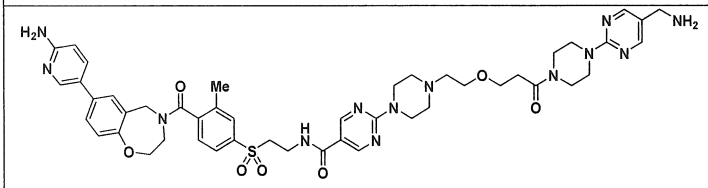
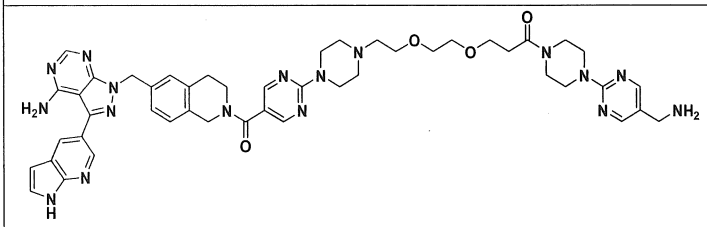
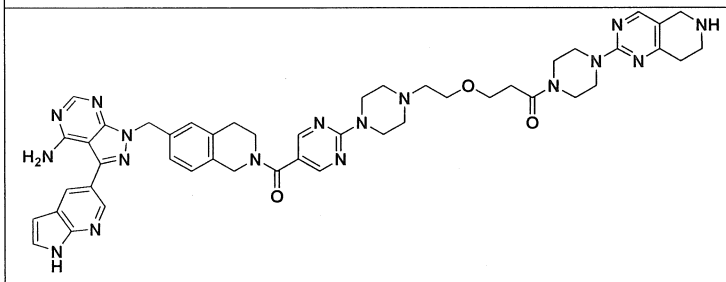
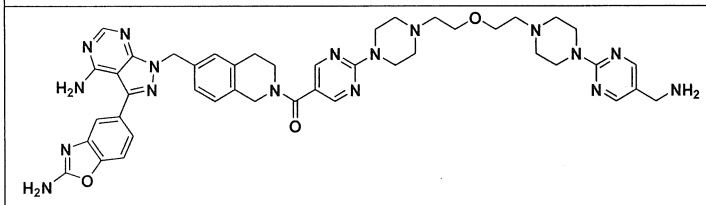
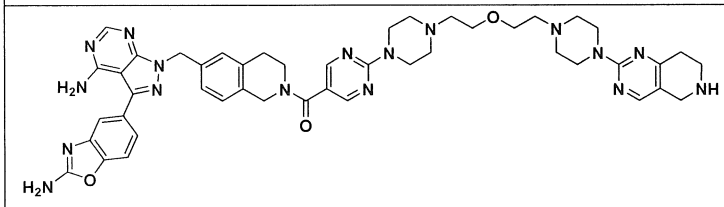
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian D1-1	$C_{44}H_{52}N_{20}O_5$	[M + H] = 941,45	[M + H] = 941,5

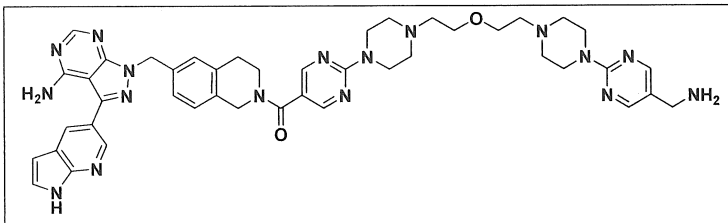
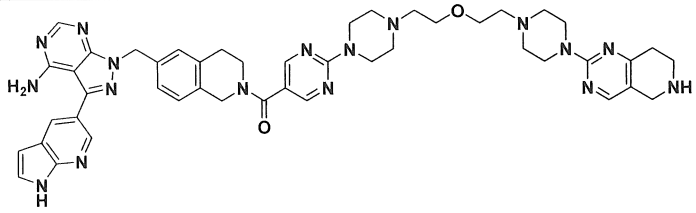
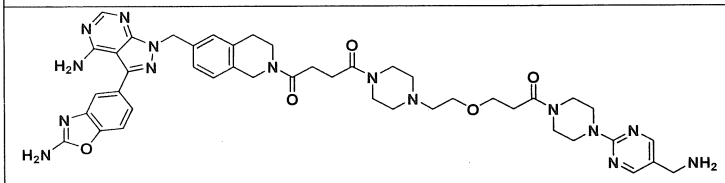
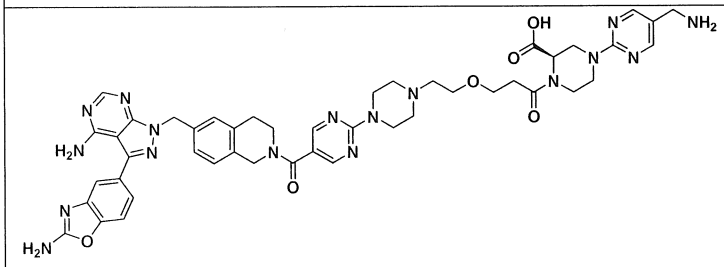
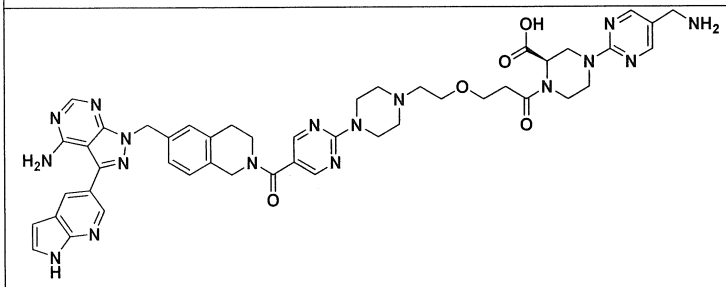
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất ức chế vị trí hoạt động có chứa amin thích hợp trong Bảng 2 và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian D1 trong Bảng 20 đã được điều chế:

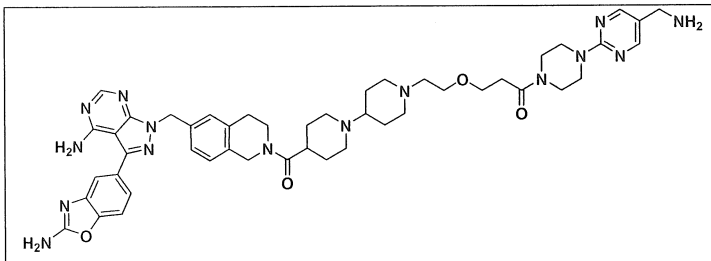
Bảng 20. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian D1-2	$C_{39}H_{49}N_{17}O_4$	[M + H] = 820,43	[M + H] = 820,4
 Chất trung gian D1-3	$C_{45}H_{51}N_{17}O_4$	[M + H] = 894,44	[M + H] = 894,4
 Chất trung gian D1-4	$C_{39}H_{49}N_{17}O_3$	[M + H] = 804,43	[M + H] = 804,4
 Chất trung gian D1-5	$C_{45}H_{51}N_{17}O_3$	[M + H] = 878,45	[M + H] = 878,4

 Chất trung gian D1-6	$C_{40}H_{49}N_{17}O_4$	[M + H] = 832,43	[M + H] = 832,4
 Chất trung gian D1-7	$C_{58}H_{63}F_3N_{18}O_5$	[M + H] = 1149,53	[M + H] = 1149,4
 Chất trung gian D1-8	$C_{45}H_{56}N_{16}O_5$	[M + H] = 901,47	[M + H] = 901,4
 Chất trung gian D1-9	$C_{38}H_{51}N_{15}O_4$	[M + H] = 782,43	[M + H] = 782,4
 Chất trung gian D1-10	$C_{47}H_{53}N_{17}O_4$	[M + H] = 920,46	[M + H] = 920,4

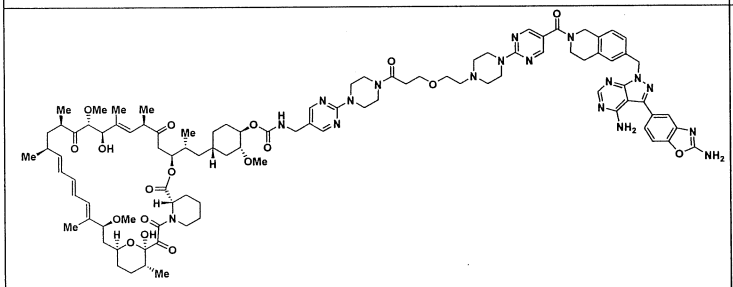
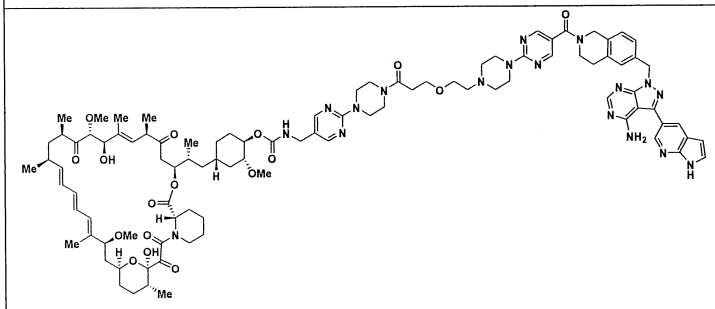
 Chất trung gian D1-11	$C_{47}H_{56}FN_{13}O_7S$	[M + H] = 966,42	[M + H] = 966,3
 Chất trung gian D1-12	$C_{47}H_{57}N_{13}O_7S$	[M + H] = 948,43	[M + H] = 948,4
 Chất trung gian D1-13	$C_{47}H_{55}N_{17}O_4$	[M + H] = 922,47	[M + H] = 922,4
 Chất trung gian D1-14	$C_{47}H_{53}N_{17}O_3$	[M + H] = 904,46	[M + H] = 904,4
 Chất trung gian D1-15	$C_{44}H_{51}N_{17}O_3$	[M + H] = 866,45	[M + H] = 866,3
 Chất trung gian D1-16	$C_{46}H_{53}N_{17}O_3$	[M + H] = 892,46	[M + H] = 892,3

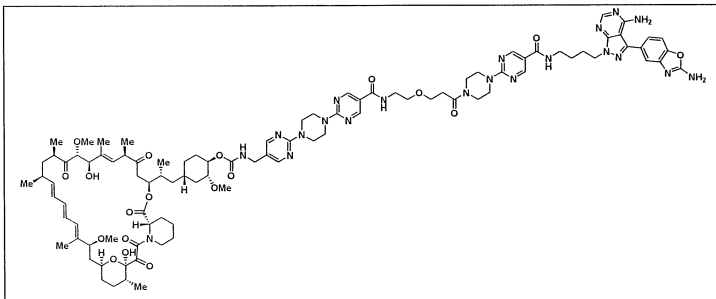
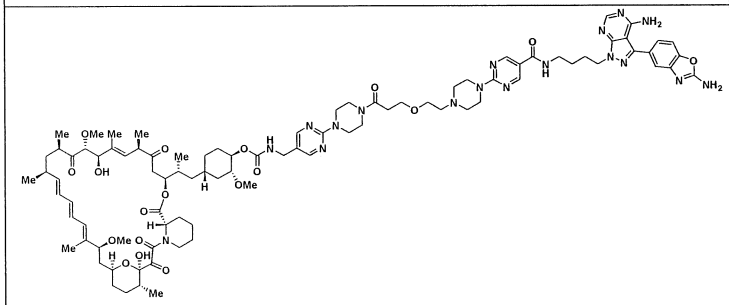
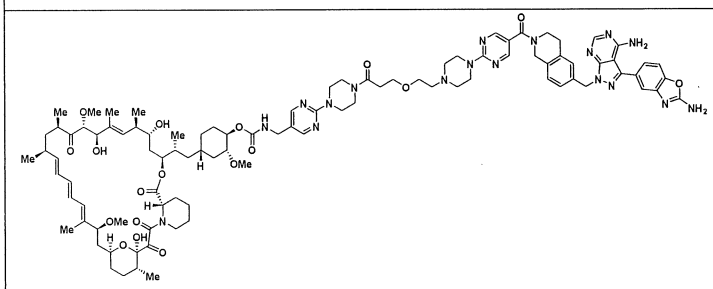
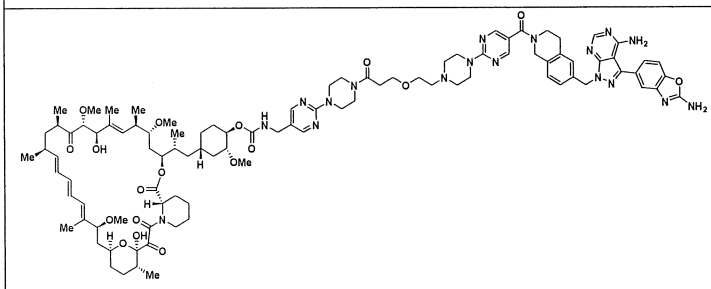
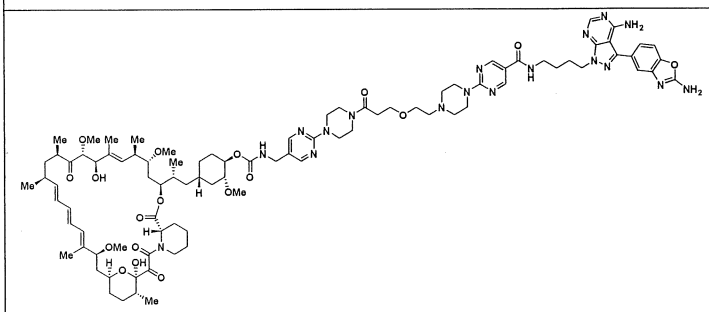
 Chất trung gian D1-17	$C_{44}H_{51}N_{17}O_2$	[M + H] = 850,45	[M + H] = 850,3
 Chất trung gian D1-18	$C_{46}H_{53}N_{17}O_2$	[M + H] = 876,47	[M + H] = 876,3
 Chất trung gian D1-19	$C_{44}H_{53}N_{15}O_5$	[M + H] = 872,45	[M + H] = 872,3
 Chất trung gian D1-20	$C_{46}H_{51}N_{17}O_6$	[M + H] = 938,61	[M + H] = 938,3
 Chất trung gian D1-21	$C_{46}H_{51}N_{17}O_5$	[M + H] = 922,44	[M + H] = 922,3

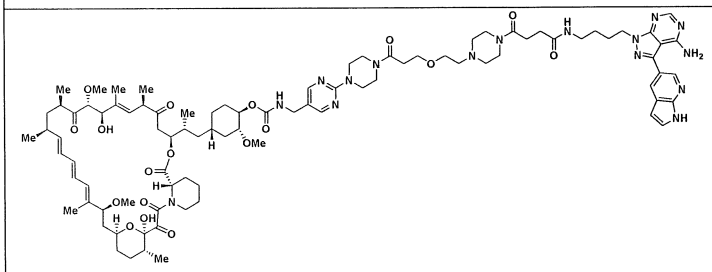
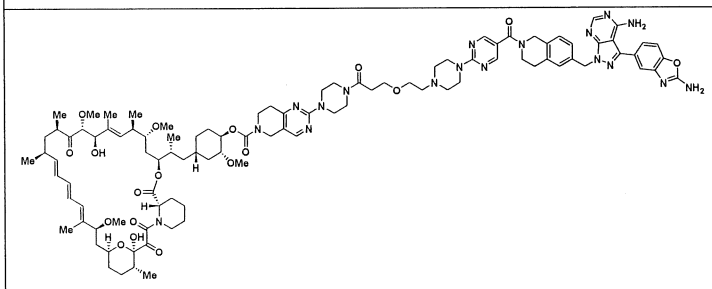
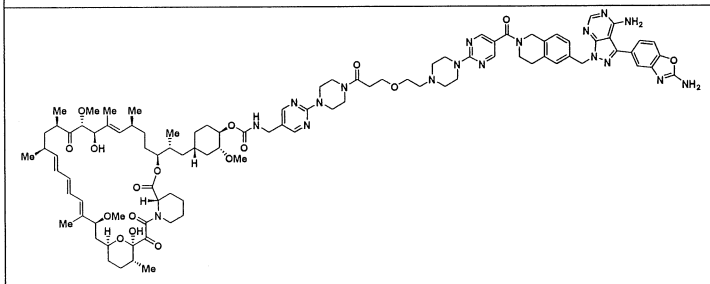
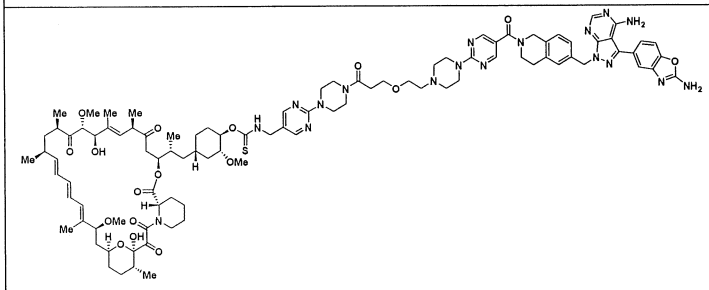
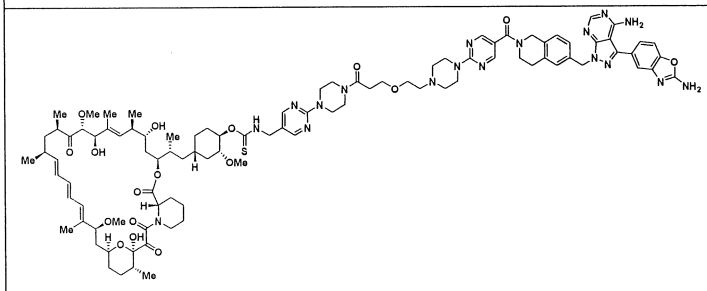
 Chất trung gian D1-22	$C_{47}H_{59}N_{15}O_4$	[M + H] = 898,50	[M + H] = 898,4

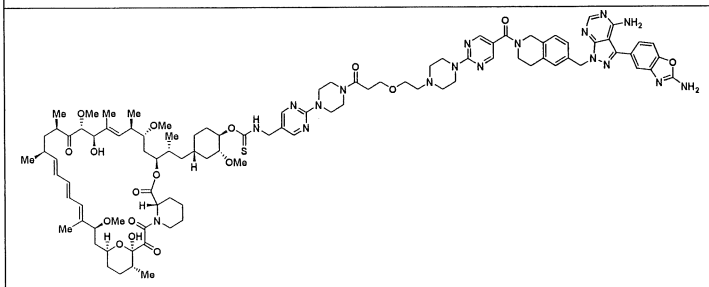
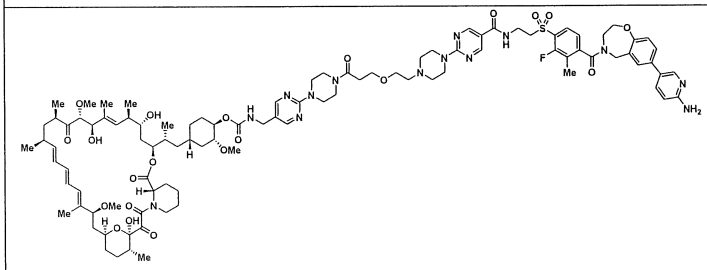
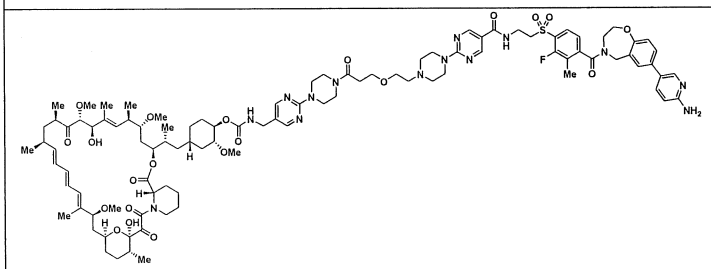
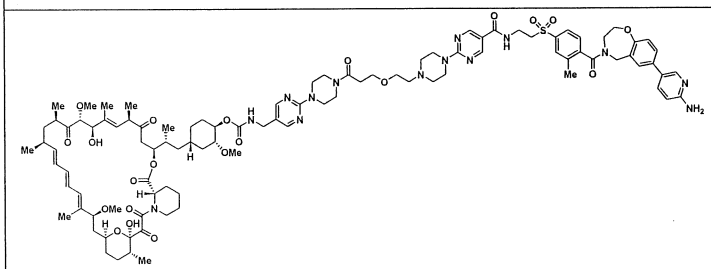
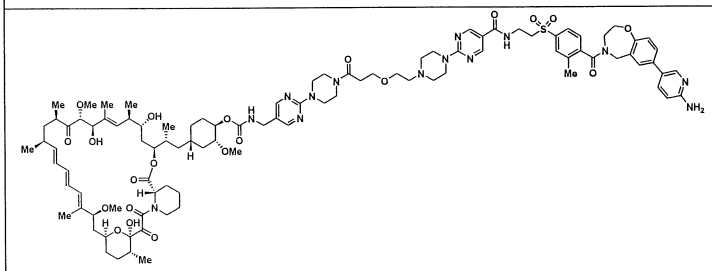
Theo Quy trình chung 2, nhưng sử dụng monome rapamyxin chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và chất trung gian D1 từ Bảng 19 và 20, các chất tương tự hóa trị hai Loạt 4 trong Bảng 21 đã được tổng hợp:

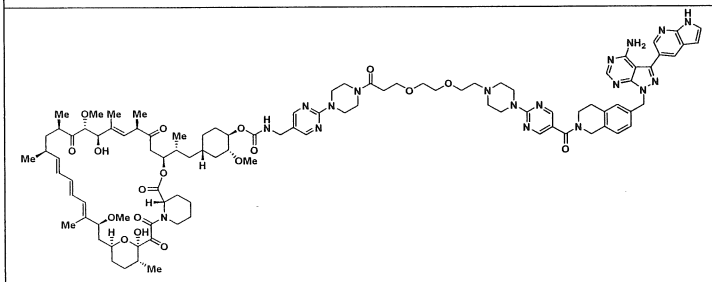
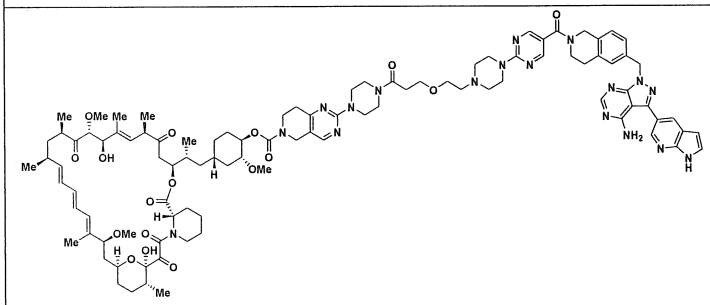
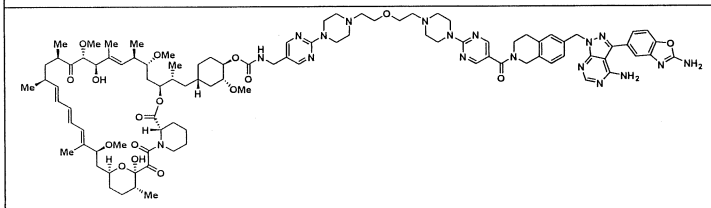
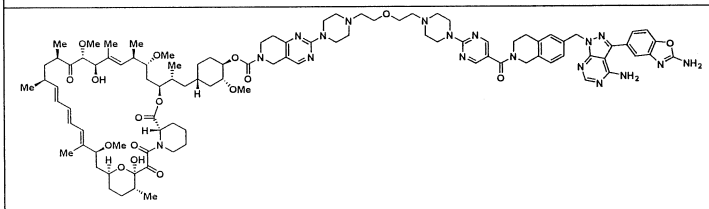
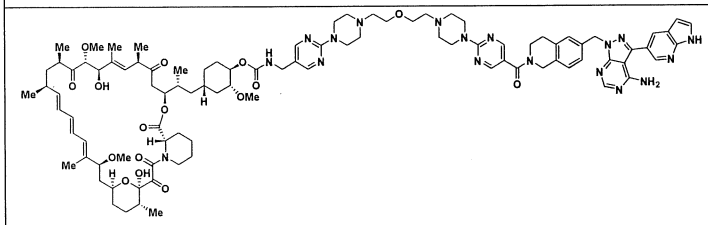
Bảng 21. Các hợp chất hóa trị hai loạt 4

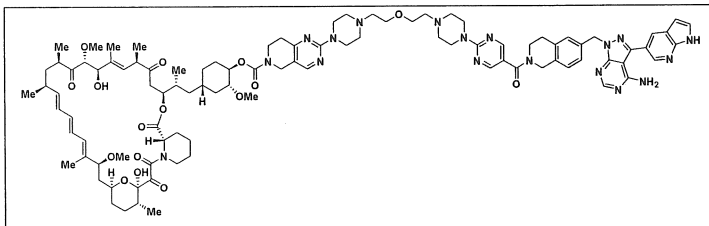
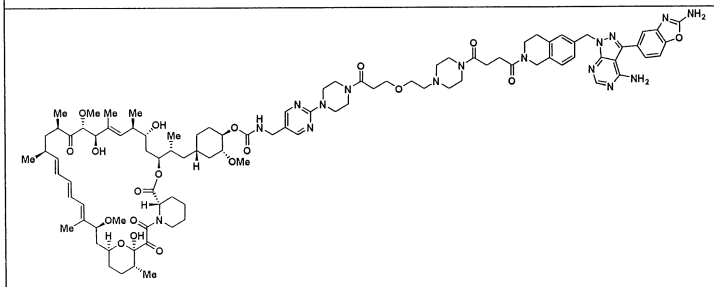
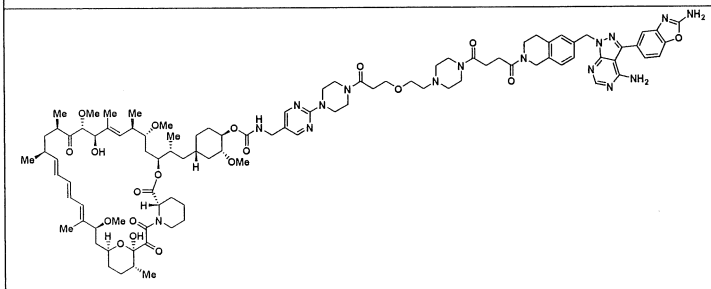
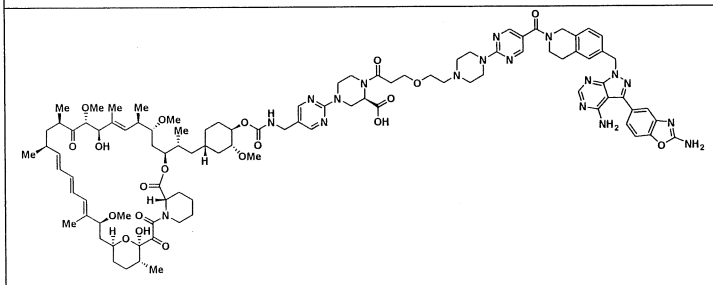
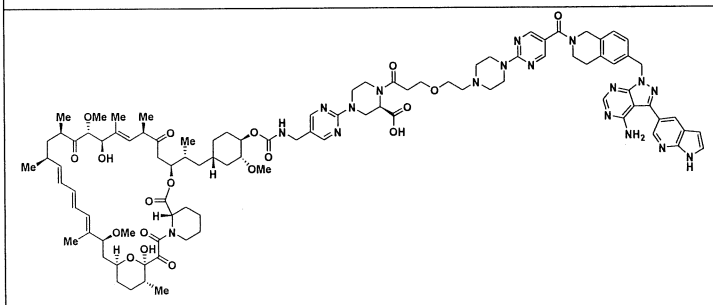
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 51	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1833,98	[M + H] = 1834,1
 Ví dụ 52	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1817,98	[M + H] = 1817,9

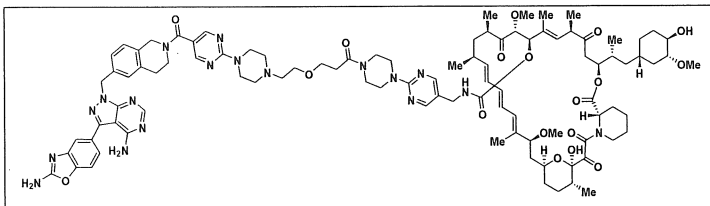
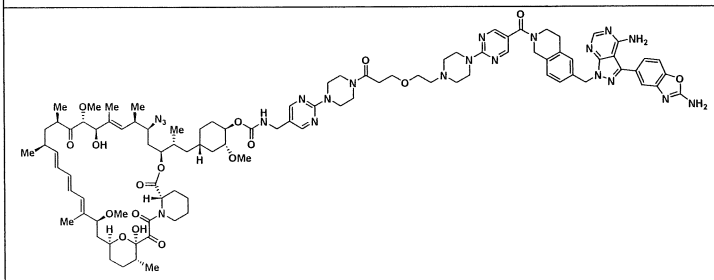
 Ví dụ 53	$C_{96}H_{129}N_{21}O_{19}$	[M + H] = 1880,99	[M + H] = 1881,0
 Ví dụ 54	$C_{91}H_{126}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1759,96	[M + H] = 1760,0
 Ví dụ 55	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1835,99	[M + H] = 1835,8
 Ví dụ 56	$C_{98}H_{132}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1850,01	[M + H] = 1849,8
	$C_{92}H_{130}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1775,99	[M + H] = 1775,9

Ví dụ 57			
 Ví dụ 58	$C_{90}H_{128}N_{16}O_{18}$	[M + H] = 1721,97	[M + H] = 1721,9
 Ví dụ 114	$C_{100}H_{134}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1876,02	[M + H] = 1876,1
 Ví dụ 115	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1819,99	[M + H] = 1820,1
 Ví dụ 116	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1849,95	[M + H] = 1849,9
	$C_{97}H_{130}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1851,97	[M + H] = 1851,9

Ví dụ 117			
 Ví dụ 118	$C_{98}H_{132}N_{18}O_{17}S$	[M + H] = 1865,98	[M + H] = 1865,7
 Ví dụ 119	$C_{99}H_{135}FN_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1907,97	[M + H] = 1908,0
 Ví dụ 120	$C_{100}H_{137}FN_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1921,99	[M + H] = 1922,0
 Ví dụ 121	$C_{99}H_{134}N_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1887,96	[M + H] = 1888,0
	$C_{99}H_{136}N_{14}O_{21}S$	[M + H] = 1889,98	[M + H] = 1890,0

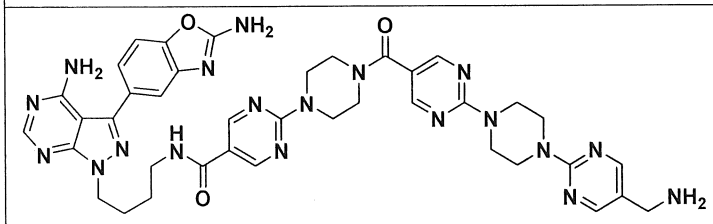
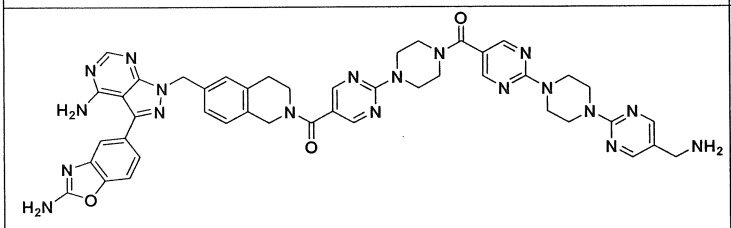
Ví dụ 122			
 Ví dụ 123	$C_{99}H_{132}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1862,00	[M + H] = 1861,9
 Ví dụ 124	$C_{99}H_{130}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1843,99	[M + H] = 1844,1
 Ví dụ 125	$C_{97}H_{132}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1822,01	[M + H] = 1822,0
 Ví dụ 126	$C_{99}H_{134}N_{18}O_{17}$	[M + H] = 1848,03	[M + H] = 1848,0
 Ví dụ 127	$C_{96}H_{128}N_{18}O_{16}$	[M + H] = 1789,98	[M + H] = 1789,9

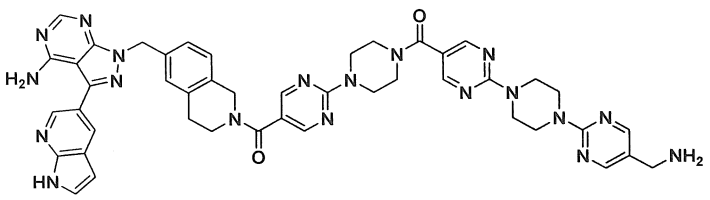
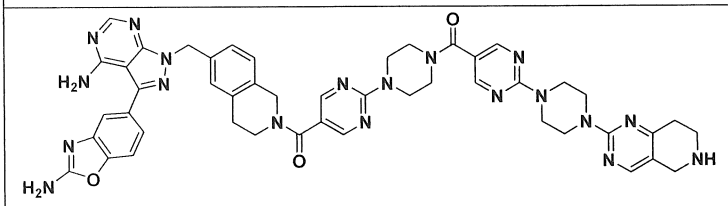
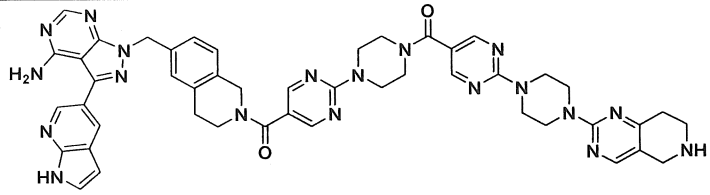
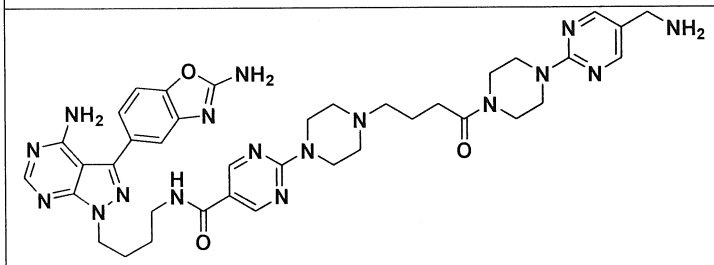
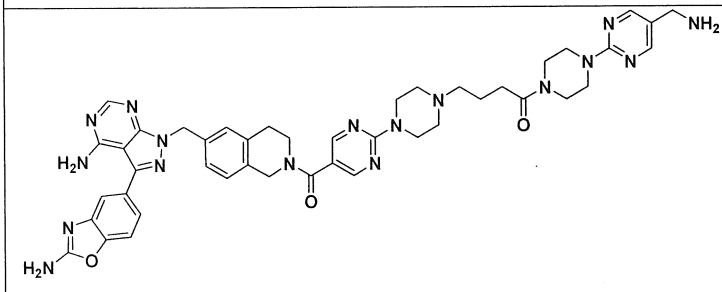
 Ví dụ 128	$C_{98}H_{130}N_{18}O_{16}$	[M + H] = 1816,00	[M + H] = 1815,9
 Ví dụ 129	$C_{96}H_{132}N_{16}O_{19}$	[M + H] = 1813,99	[M + H] = 1814,0
 Ví dụ 130	$C_{97}H_{134}N_{16}O_{19}$	[M + H] = 1828,01	[M + H] = 1828,0
 Ví dụ 131	$C_{99}H_{132}N_{18}O_{20}$	[M + H] = 1893,99	[M + H] = 1894,0
 Ví dụ 132	$C_{98}H_{128}N_{18}O_{19}$	[M + H] = 1861,97	[M + H] = 1861,9

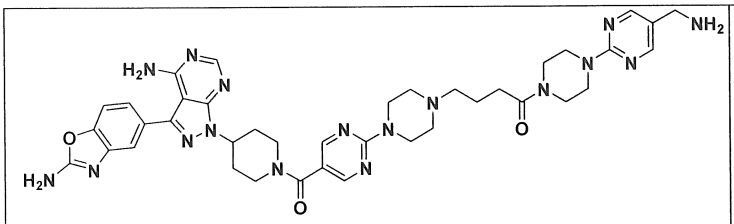
 Ví dụ 133	$C_{97}H_{128}N_{18}O_{18}$	[M + H] = 1833,97	[M + H] = 1833,9
 Ví dụ 151	$C_{97}H_{129}N_{21}O_{17}$	[M + H] = 1861,00	[M + H] = 1860,8

Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất trung gian C1 thích hợp trong Bảng 16 và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian E1 trong Bảng 22 đã được điều chế:

Bảng 22. Các amin bổ sung được điều chế

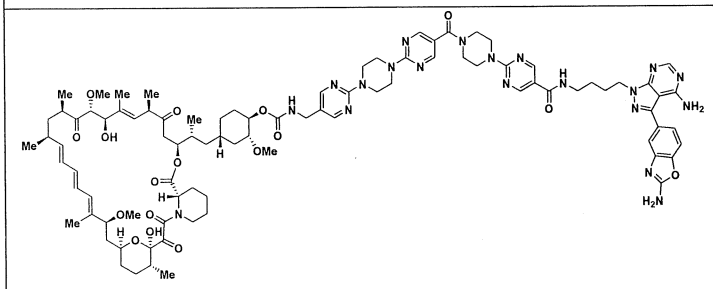
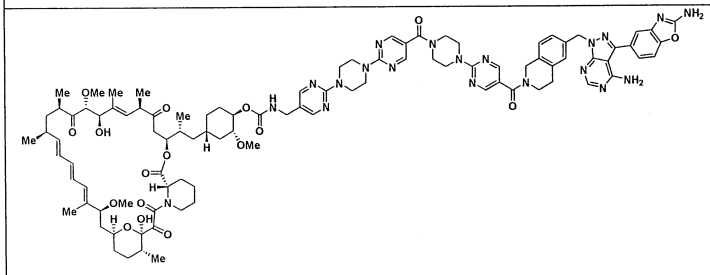
Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian E1-1	$C_{39}H_{43}N_{19}O_3$	[M + H] = 826,39	[M + H] = 826,5
 Chất trung gian E1-2	$C_{45}H_{45}N_{19}O_3$	[M + H] = 900,41	[M + H] = 900,2

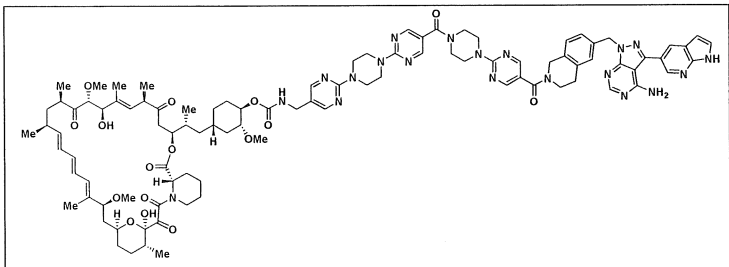
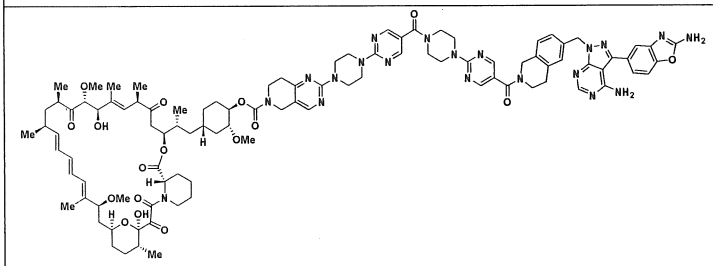
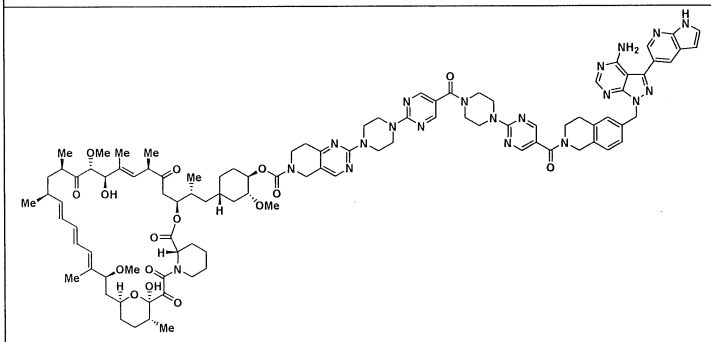
 Chất trung gian E1-3	$C_{45}H_{45}N_{19}O_2$	[M + H] = 884,41	[M + H] = 884,4
 Chất trung gian E1-4	$C_{47}H_{47}N_{19}O_3$	[M + H] = 926,42	[M + H] = 926,6
 Chất trung gian E1-5	$C_{47}H_{47}N_{19}O_2$	[M + H] = 910,43	[M + H] = 910,2
 Chất trung gian E1-6	$C_{38}H_{47}N_{17}O_3$	[M + H] = 790,41	[M + H] = 790,4
 Chất trung gian E1-7	$C_{44}H_{49}N_{17}O_3$	[M + H] = 864,43	[M + H] = 864,3

 Chất trung gian E1-8	$C_{39}H_{47}N_{17}O_3$	[M + H] = 802,41	[M + H] = 802,3

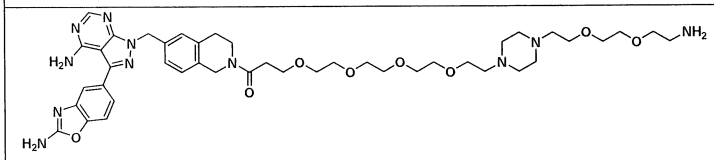
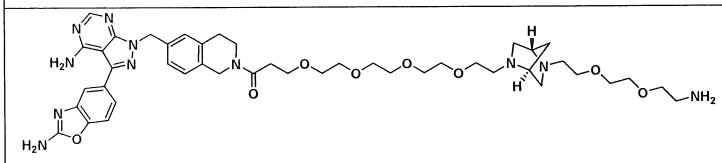
Theo Quy trình chung 2, nhưng sử dụng monome rapamyxin có chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và chất trung gian E1 từ Bảng 22, các chất tương tự hóa trị hai Loạt 5 trong Bảng 23 đã được tổng hợp:

Bảng 23. Các hợp chất hóa trị hai dòng 5

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 59	$C_{91}H_{120}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1765,92	[M + H] = 1765,9
 Ví dụ 60	$C_{97}H_{122}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1839,94	[M + H] = 1840,0

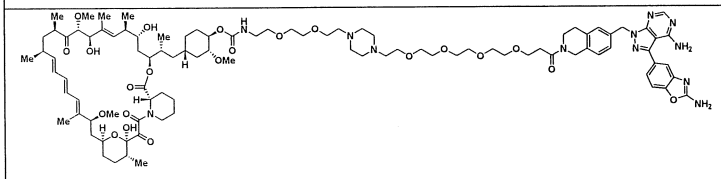
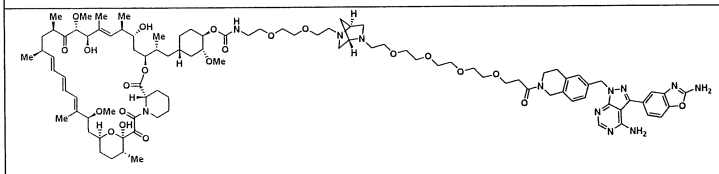
 Ví dụ 61	$C_{97}H_{122}N_{20}O_{16}$	[M + H] = 1823,94	[M + H] = 1823,9
 Ví dụ 62	$C_{99}H_{124}N_{20}O_{17}$	[M + H] = 1865,95	[M + H] = 1865,8
 Ví dụ 134	$C_{99}H_{124}N_{20}O_{16}$	[M + H] = 1849,96	[M + H] = 1850,0

Bảng 24. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian F1-1	$C_{43}H_{61}N_{11}O_8$	[M + H] = 860,48	[M + H] = 860,4
 Chất trung gian F1-2	$C_{44}H_{61}N_{11}O_8$	[M + H] = 872,48	[M + H] = 872,2

Theo Quy trình chung 2, nhưng sử dụng monome rapamyxin có chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và chất trung gian F1 từ Bảng 24, các chất tương tự hóa trị 2 Loạt 6 trong Bảng 25 đã được tổng hợp:

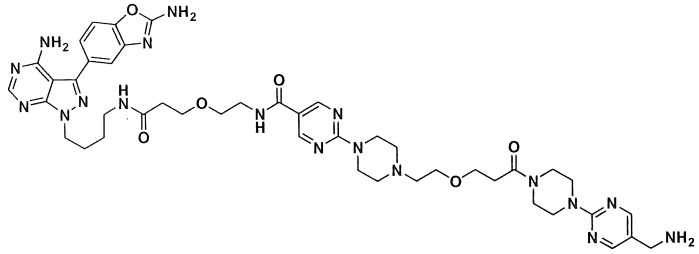
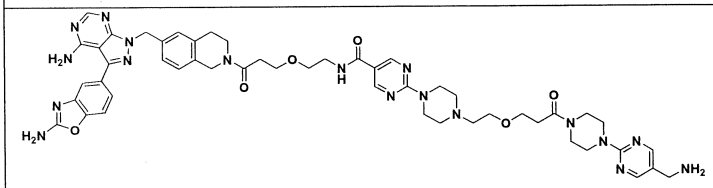
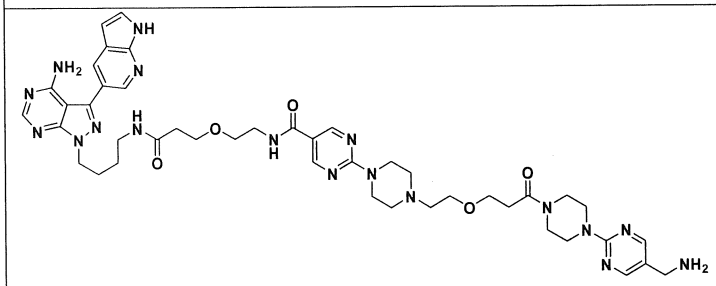
Bảng 25. Các hợp chất hóa trị hai Loạt 6

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 135	$C_{95}H_{140}N_{12}O_{22}$	[M + H] = 1802,03	[M + H] = 1802,5
	$C_{96}H_{140}N_{12}O_{22}$	[M + H] = 1814,03	[M + H] = 1813,9

Ví dụ 152			

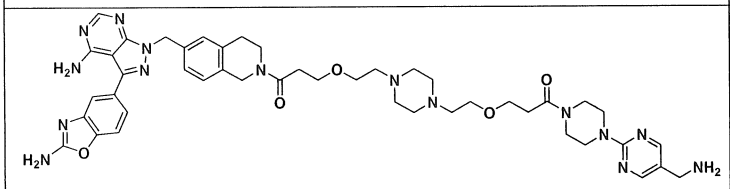
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất trung gian A1 thích hợp trong Bảng 5 và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian G1 trong Bảng 26 đã được điều chế:

Bảng 26. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian G1-1	$C_{44}H_{58}N_{18}O_6$	[M + H] = 935,49	[M + H] = 935,5
 Chất trung gian G1-2	$C_{50}H_{60}N_{18}O_6$	[M + H] = 1009,50	[M + H] = 1009,5
 Chất trung gian G1-3	$C_{44}H_{58}N_{18}O_5$	[M + H] = 919,49	[M + H] = 919,5

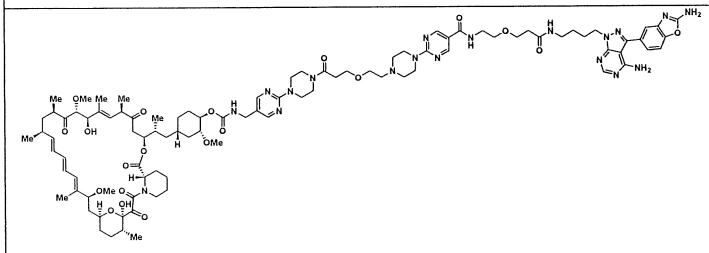
Theo Quy trình chung 6, nhưng sử dụng chất trung gian B3 thích hợp trong Bảng 10 và trước trình liên kết chứa amin trong Bảng 4, chất trung gian G1 trong Bảng 27 đã được điều chế:

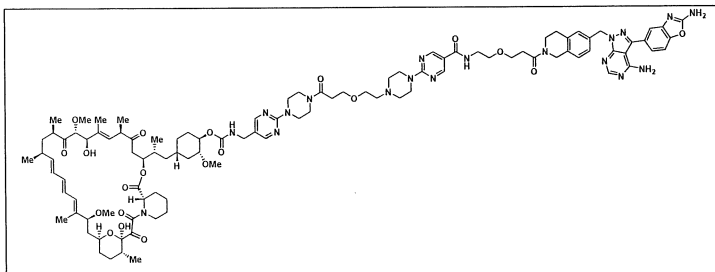
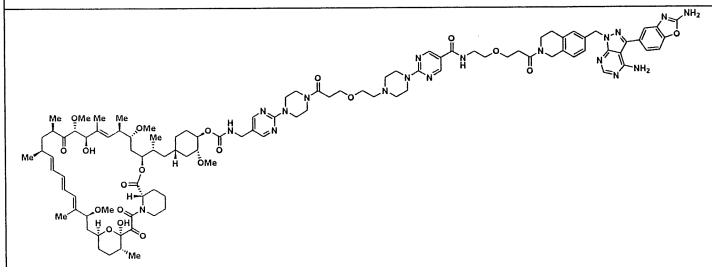
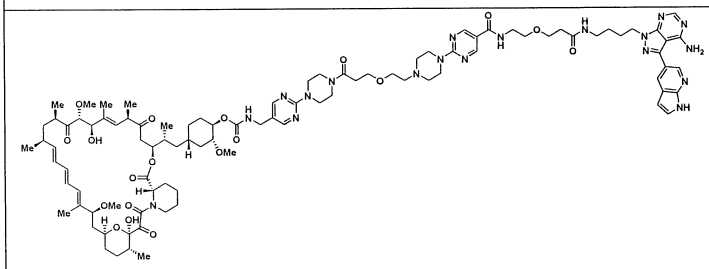
Bảng 27. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian G1-4	$C_{45}H_{57}N_{15}O_5$	[M + H] = 888,48	[M + H] = 888,4

Theo Quy trình chung 2, nhưng sử dụng monome rapamyxin chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và chất trung gian G1 từ Bảng 26 và 27, các chất tương tự hóa trị 2 Loạt 7 trong Bảng 28 đã được tổng hợp:

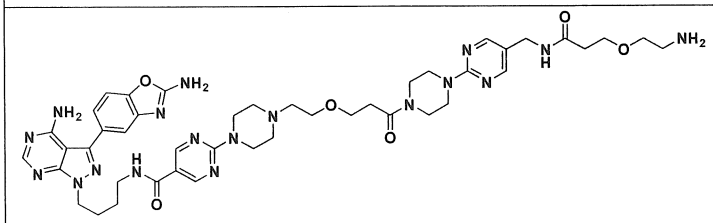
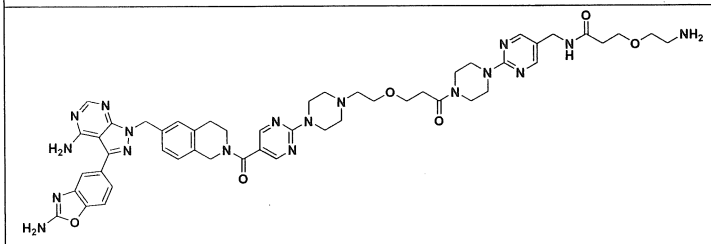
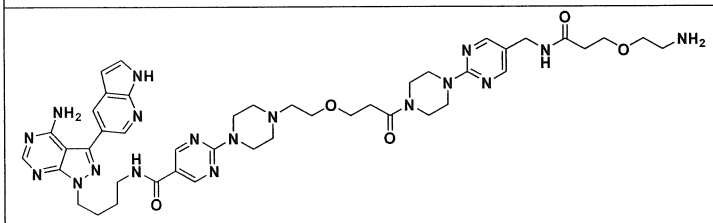
Bảng 28. Các hợp chất hóa trị hai loạt 7

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 63	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1875,02	[M + H] = 1874,9

 Ví dụ 64	$C_{102}H_{137}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1949,04	[M + H] = 1949,0
 Ví dụ 65	$C_{103}H_{141}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1965,07	[M + H] = 1965,0
 Ví dụ 66	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{19}$	[M + H] = 1859,03	[M + H] = 1859,0

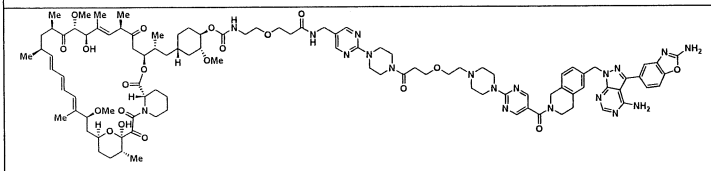
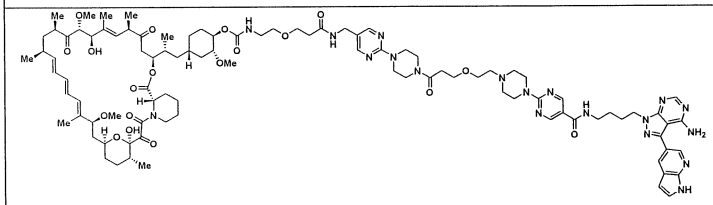
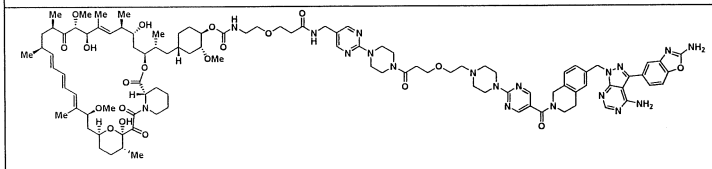
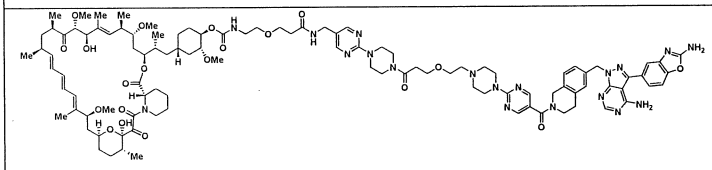
Theo Quy trình chung 1, nhưng sử dụng chất trung gian D1 thích hợp trong Bảng 19 và 20 và các axit cacboxylic PEG, chất trung gian H1 trong Bảng 29 đã được điều chế:

Bảng 29. Các amin bổ sung được điều chế

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Chất trung gian H1-1	$C_{44}H_{58}N_{18}O_6$	[M + H] = 935,49	[M + H] = 935,5
 Chất trung gian H1-2	$C_{50}H_{60}N_{18}O_6$	[M + 2H]/2 = 505,23	[M + 2H]/2 = 505,4
 Chất trung gian H1-3	$C_{44}H_{58}N_{18}O_5$	[M + 2H]/2 = 460,25	[M + 2H]/2 = 460,3

Theo Quy trình chung 2, nhưng sử dụng monome rapamyxin chứa 4-nitrophenyl cacbonat thích hợp trong Bảng 1 và chất trung gian H1 từ Bảng 29, các chất tương tự hóa trị 2 Loạt 8 trong Bảng 30 đã được tổng hợp:

Bảng 30. Hợp chất hóa trị hai loạt 8:

Cấu trúc	Công thức phân tử	MW tính toán được	MW quan sát được
 Ví dụ 67	$C_{102}H_{137}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1949,04	[M + H] = 1949,0
 Ví dụ 68	$C_{96}H_{135}N_{19}O_{19}$	[M + H] = 1859,03	[M + H] = 1859,0
 Ví dụ 69	$C_{102}H_{139}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1951,05	[M + H] = 1951,1
 Ví dụ 70	$C_{103}H_{141}N_{19}O_{20}$	[M + H] = 1965,07	[M + H] = 1965,1

Ví dụ sinh học

Xét nghiệm AlphaLISA dựa trên tế bào để xác định IC50 đối với sự ức chế của P-Akt (S473), P-4E-BP1 (T37/46) và P-P70S6K (T389) trong các tế bào MDA-MB-468

Xét nghiệm tế bào mục tiêu của rapamyxin ở động vật có vú Kinaza

Để đo hoạt động chức năng của mTORC1 và mTORC2 trong tế bào, quá trình phosphoryl hóa của 4EBP1 (Thr37/46) và P70S6K (Thr389), và AKT1/2/3 (Ser473) được theo dõi bằng AlphaLisa SureFire Ultra Kits (Perkin Elmer). Tế bào MDA-MB-468 (ATCC® HTB-132) được nuôi cấy trong đĩa nuôi cấy mô 96 giếng và được xử lý bằng các hợp chất theo sáng chế ở nồng độ thay đổi từ 0,017 - 1.000 nM trong hai đến bốn giờ ở 37°C. Kết thúc ủ bệnh bằng cách loại bỏ đệm xét nghiệm và bổ sung đệm ly giải được cung cấp cùng với bộ xét nghiệm. Các mẫu được xử lý theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tín hiệu Alpha từ các phosphoprotein tương ứng được đo lặp lại bằng cách sử dụng một đầu đọc vi đĩa (Envision, Perkin-Elmer hoặc Spectramax M5, Molecular Devices). Đường cong đáp ứng nồng độ chất ức chế được phân tích bằng cách sử dụng đường cong hồi quy IC50 chuẩn hóa phù hợp với chuẩn hóa dựa trên đối chứng.

Ví dụ: giá trị IC50 đo được đối với các hợp chất đã chọn được báo cáo dưới đây:

	IC_{50} để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2 (nM)		
Hợp chất	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
MLN-128	1,4	16	3,7
Rapamyxin	0,2	>1.000	>1.000

Ví dụ: giá trị pIC50 đo được cho các hợp chất đã chọn được báo cáo bên dưới:

Ví dụ	pIC50 để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
1	+++	+++	++
2	+++	+++	++
3	+++	+++	++
4	+++	+++	++
5	+++	+++	+
6	+++	+++	++
7	+++	+++	++
8	+++	+++	++
9	+++	+++	++
10	+++	-	-
11	+++	+++	++
12	+++	+++	+
13	+++	+++	++
14	++	+++	++
15	+++	+++	++
16	+++	+++	+++
17	+++	+++	++
18	+++	++	+
19	+++	+++	+++
20	+++	+++	+++
21	+++	+++	+
27	+++	+++	++
28	+++	+++	-

Ví dụ	pIC50 để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
29	+++	+++	-
30	+++	+++	++
31	+++	+++	++
32	+++	+++	++
33	+++	+++	-
34	+++	-	-
35	+++	+++	++
36	+++	+++	-
37	+++	+++	-
38	+++	-	-
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	++
41	+++	+++	-
42	+++	+++	++
43	+++	+++	++
46	+++	+++	++
47	+++	+++	++
48	+++	+++	++
49	+++	+++	++
50	+++	+++	+
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	-
53	+++	+++	++

Ví dụ	pIC50 để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
54	+++	+++	+++
55	+++	+++	++
56	+++	+++	-
59	+++	+++	+++
60	+++	++	+
61	+++	-	-
62	++	-	-
63	+++	+++	+++
64	+++	+++	++
65	+++	+++	+
66	+++	+++	++
67	+	+	+
68	+	+	-
69	+++	+++	++
70	+++	+++	+
71	+++	+++	++
72	+++	+++	+++
73	+++	+++	+
74	+++	+++	+
75	+++	+++	++
76	+++	+++	++
77	+++	++	+
78	+++	+++	+++

Ví dụ	pIC50 để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
79	+++	+++	+
80	+++	+++	+++
81	+++	++	-
82	+++	+++	-
83	+++	+++	++
84	+++	+++	++
85	+++	+++	++
86	+++	+++	++
87	+++	+++	++
88	+++	+++	++
89	+++	+++	-
90	+++	-	-
91	+++	+++	++
92	+++	+++	++
93	+++	+++	++
94	+++	+++	+++
95	+++	+++	++
96	+++	+++	+
97	+++	+++	++
98	+++	+++	++
99	+++	+++	-
100	+++	+++	++
101	+++	+++	++

Ví dụ	pIC50 để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
102	+++	+++	++
103	+++	-	-
104	+++	+++	-
105	+++	++	-
106	+++	++	-
107	+++	-	-
108	++	-	-
109	+	-	-
110	++	-	-
111	+++	+++	-
112	+++	-	-
113	+++	+++	++
114	+++	+++	-
115	+++	+++	+++
116	+++	+++	-
117	+++	+++	++
118	+++	+++	++
119	+++	+++	++
120	+++	+++	++
121	+++	+++	-
122	+++	+++	++
123	+++	+++	+
124	+++	+++	++

Ví dụ	pIC50 để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
125	+++	+++	++
126	+++	++	-
127	+++	++	-
128	+++	++	+
129	+++	+++	-
130	+++	+++	-
131	+++	+++	++
132	+++	+++	++
133	+++	+++	++
134	+++	+++	-
135	+++	-	-
136	+++	++	++
137	+++	+++	++
138	+++	+++	+++
139	+++	+++	+
140	+	+	-
141	+++	+++	+
142	++	-	-
143	+++	++	-
144	+++	+++	++
145	+++	++	+
146	-	-	-
147	+++	+++	++

Ví dụ	pIC50 để ức chế Phosphoryl hóa chất nền mTORC1 và mTORC2		
	p-P70S6K-(T389)	p-4E-BP1-(T37/46)	p-AKT1/2/3-(S473)
148	+++	+++	++
149	+++	+++	++
150	+++	+++	+
151	+++	++	-
152	+++	+++	+

Ghi chú:

pIC50 (p-P70S6K-(T389))	
⩾9	+++
9>pIC50 ⩾8	++
8>pIC50 ⩾6	+
<6	-
pIC50 (p-4E-BP1-(T37/46) hoặc p-AKT1/2/3-(S473))	
⩾8,5	+++
8,5>pIC50 ⩾7,5	++
7,5>pIC50 ⩾6,0	+
<6	-

Tương đương

Mặc dù sáng chế đã được mô tả cùng với các phương án cụ thể được nêu ở trên, nhiều phương án thay thế, sửa đổi và các biến thể khác của chúng sẽ rõ ràng đối với những phương án có kỹ năng thông thường trong lĩnh vực này. Tất cả các phương án thay thế, sửa đổi và biến thể như vậy nhằm mục đích tuân theo tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Tham chiếu chéo đến các đơn liên quan

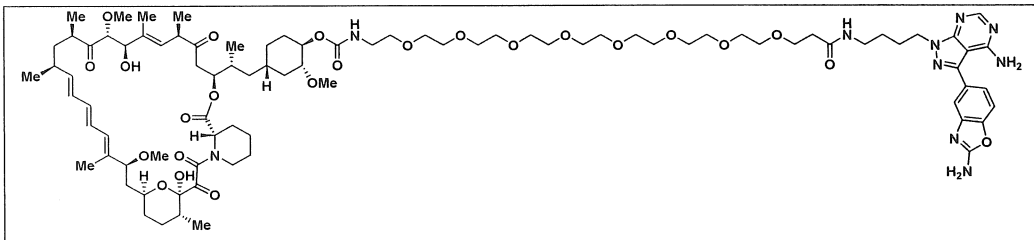
Đơn này được hưởng quyền ưu tiên của đơn tạm thời US số 62/665,435, nộp ngày 1 tháng 5 năm 2018 và đơn tạm thời US số 62/752,874, nộp ngày 30 tháng 10 năm 2018 và đơn tạm thời US số 62/836,036, nộp ngày 18 tháng 4 năm 2019, nội dung của các đơn này được được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Tham chiếu đến danh mục trình tự

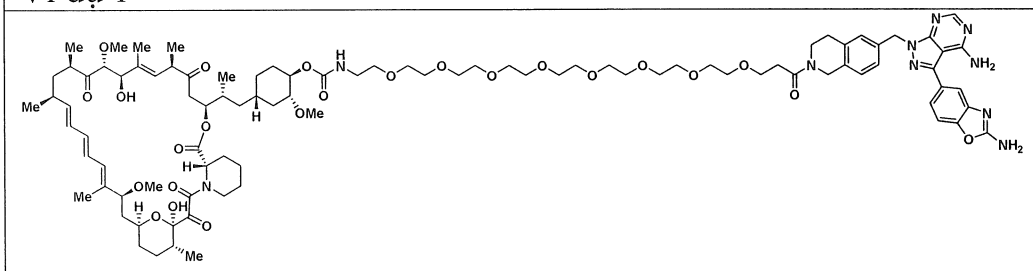
Danh mục trình tự liên kết với đơn này được cung cấp ở định dạng văn bản thay cho bản sao giấy và do đó được kết hợp bằng cách tham chiếu vào bản mô tả sáng chế. Tên của tệp văn bản chứa Danh mục Trình tự là REME_008_01WO_SeqList_ST25.txt. Tệp văn bản có kích thước khoảng 40 Kilo Byte, được tạo vào ngày 26 tháng 4 năm 2019 và đang được gửi dưới dạng điện tử qua EFS-Web.

Yêu cầu bảo hộ

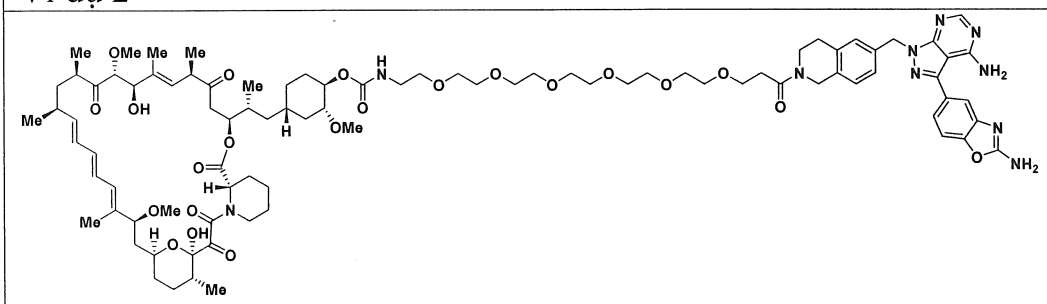
1. Hợp chất được chọn từ các nhóm bao gồm:



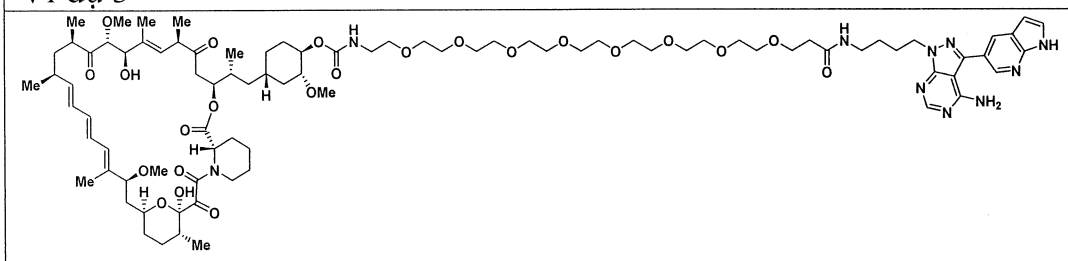
Ví dụ 1



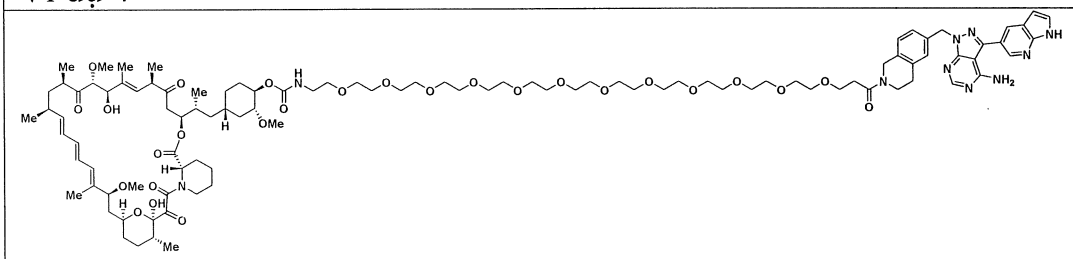
Ví dụ 2



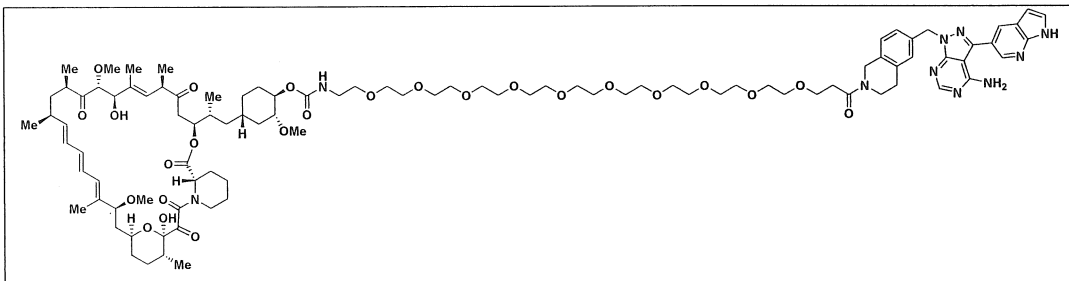
Ví dụ 3



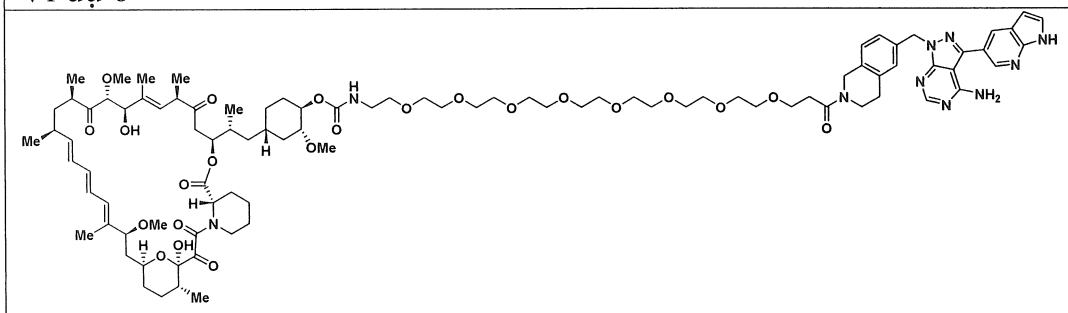
Ví dụ 4



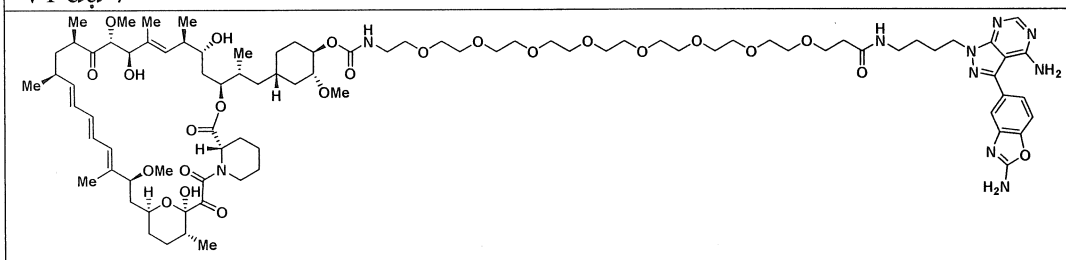
Ví dụ 5



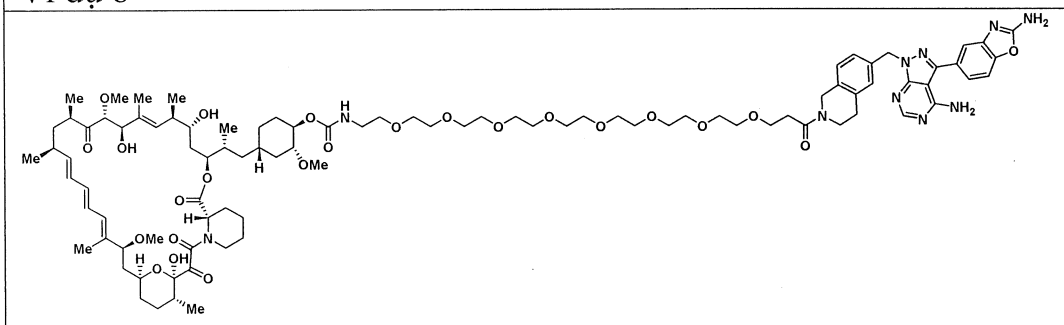
Ví dụ 6



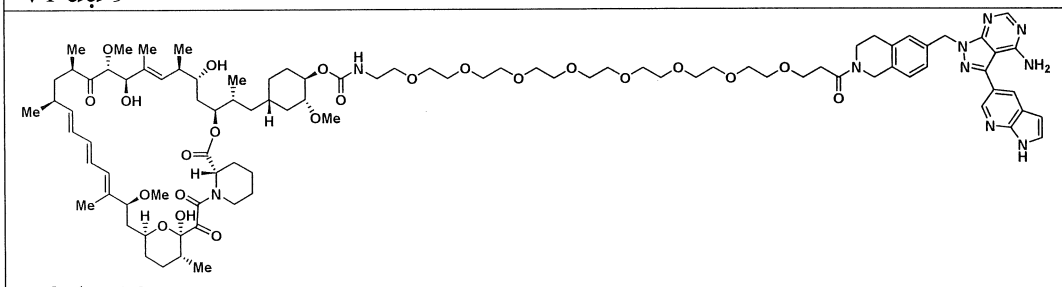
Ví dụ 7



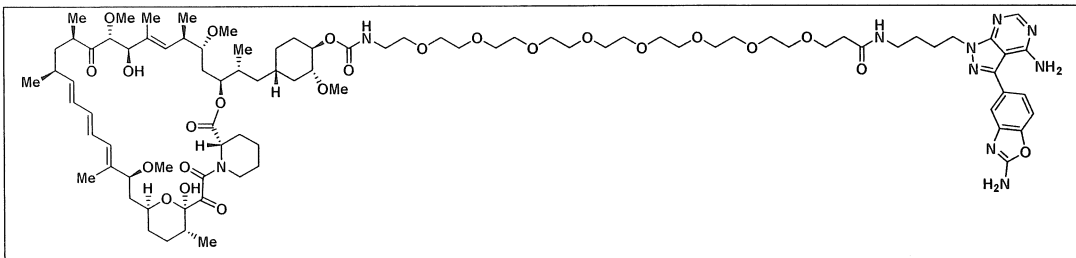
Ví dụ 8



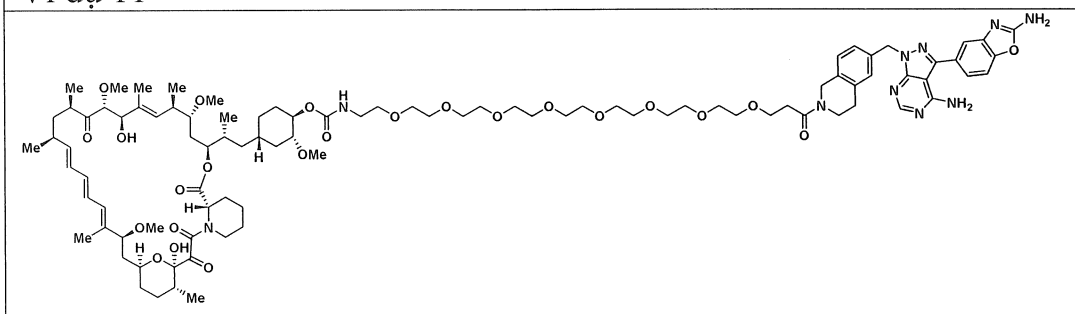
Ví dụ 9



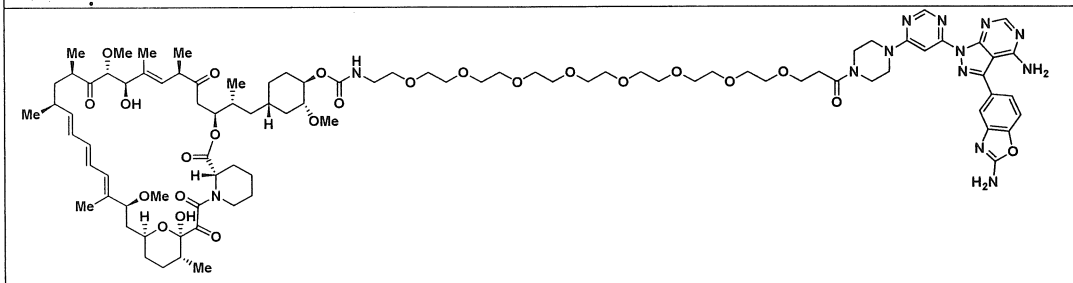
Ví dụ 10



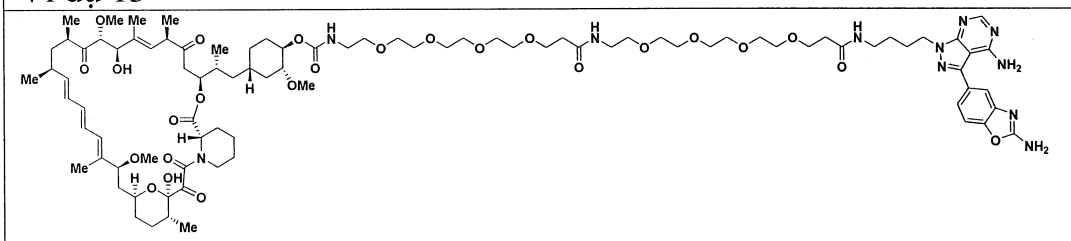
Ví dụ 11



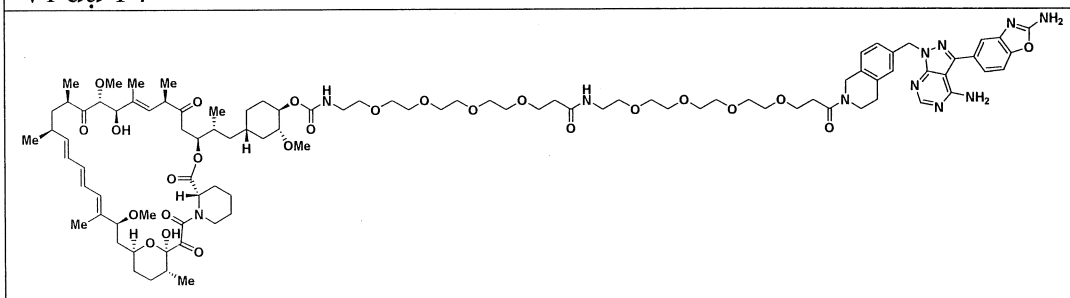
Ví dụ 12



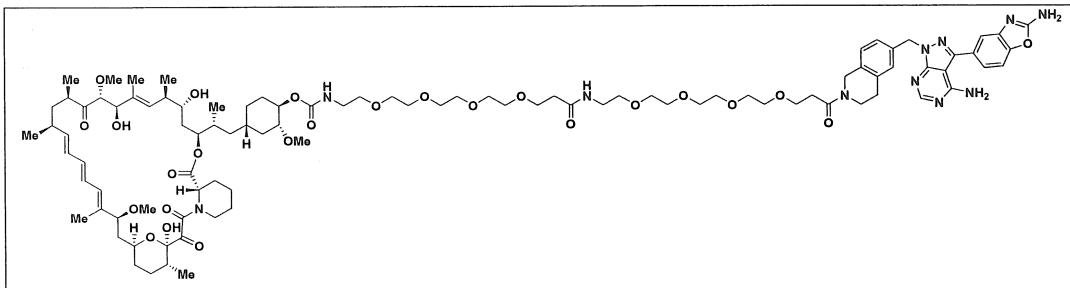
Ví dụ 13



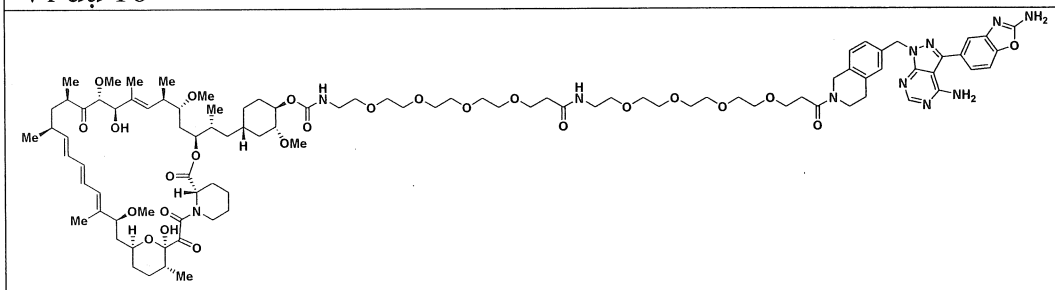
Ví dụ 14



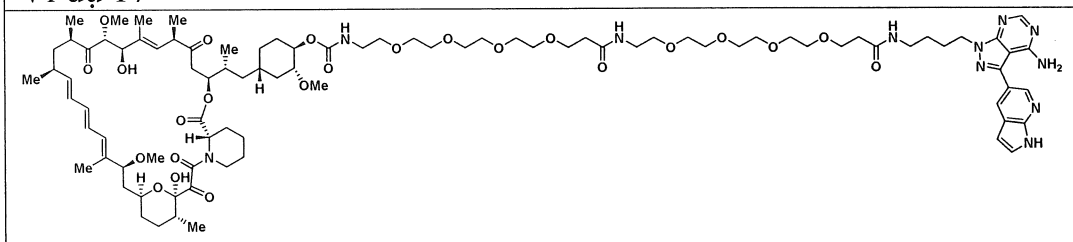
Ví dụ 15



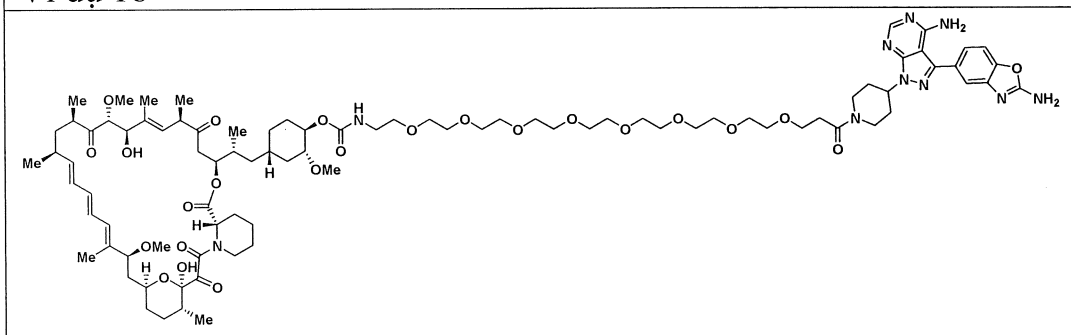
Ví dụ 16



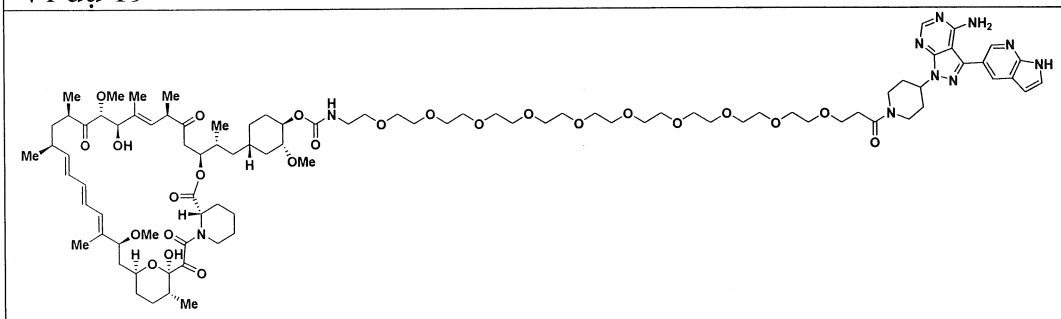
Ví dụ 17



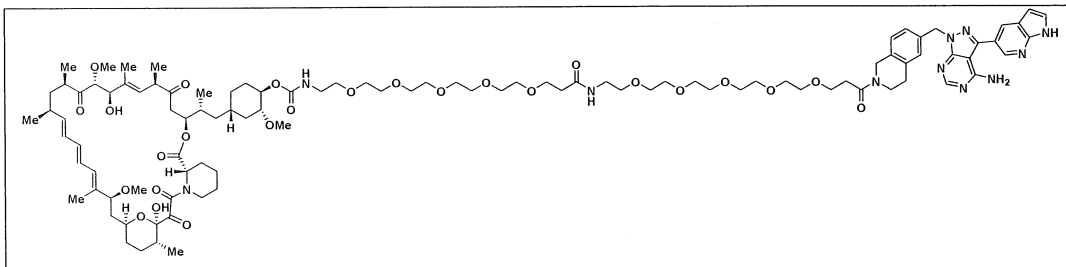
Ví dụ 18



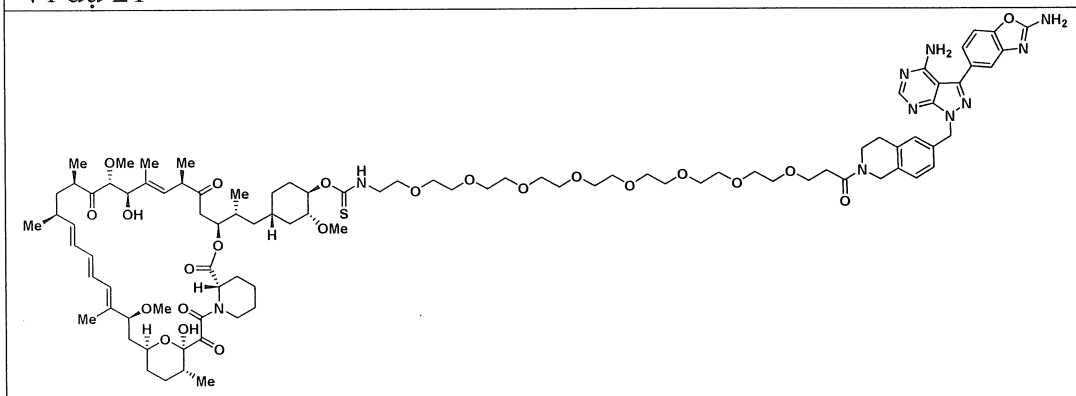
Ví dụ 19



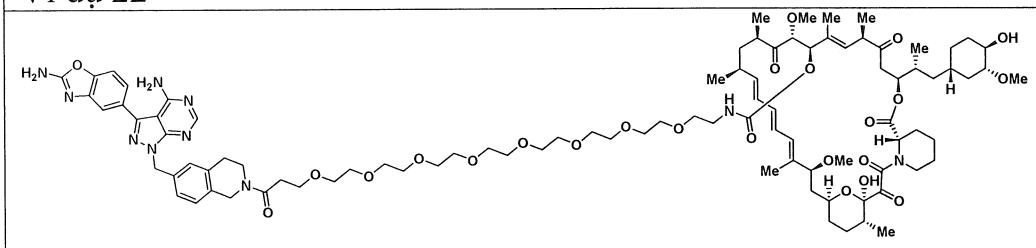
Ví dụ 20



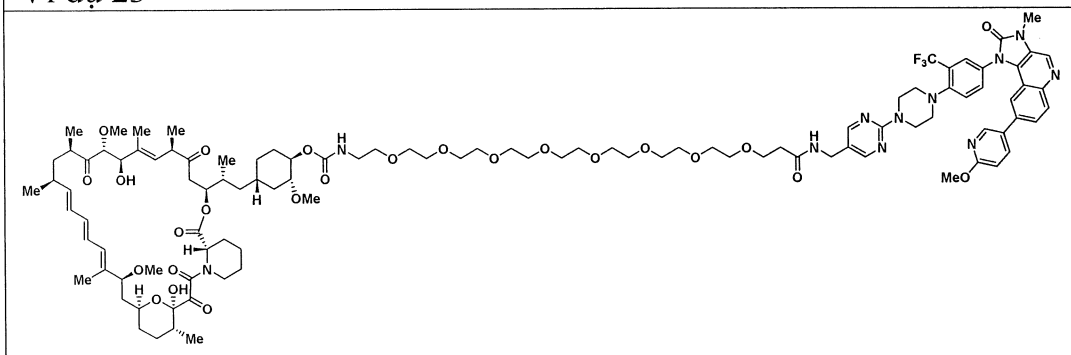
Ví dụ 21



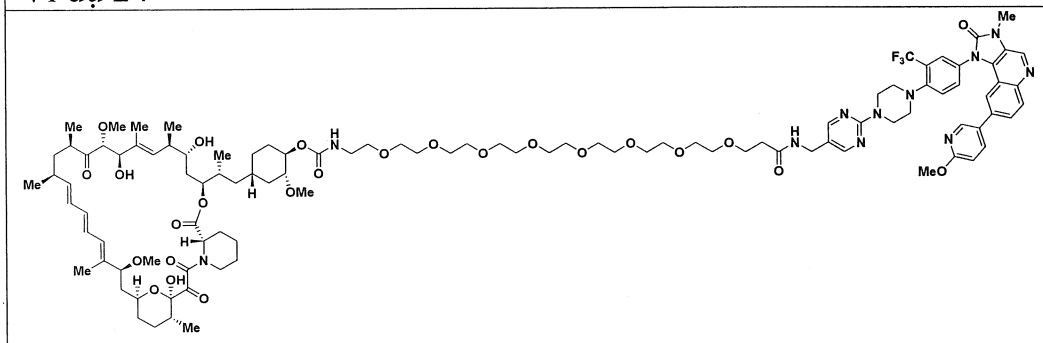
Ví dụ 22



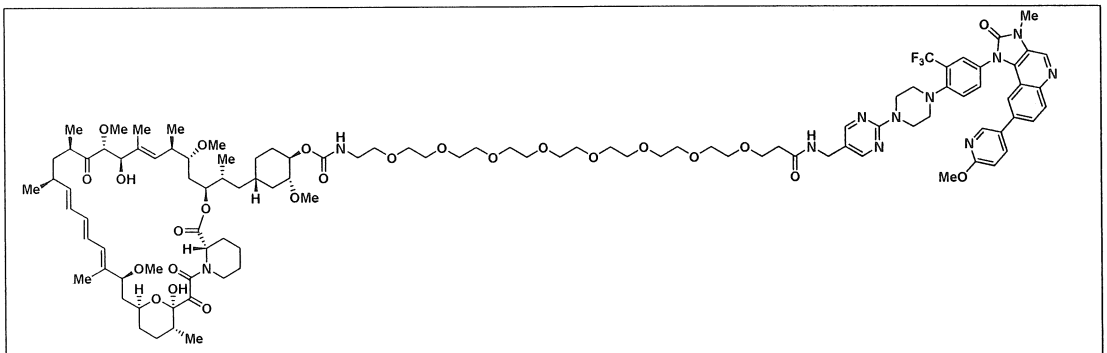
Ví dụ 23



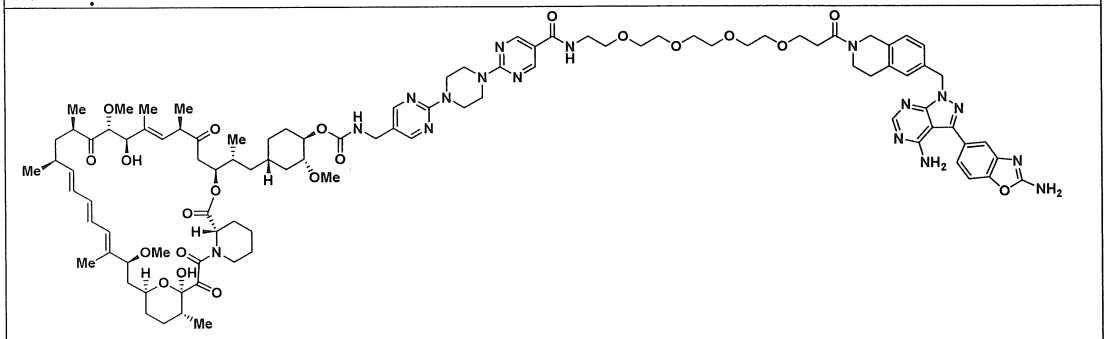
Ví dụ 24



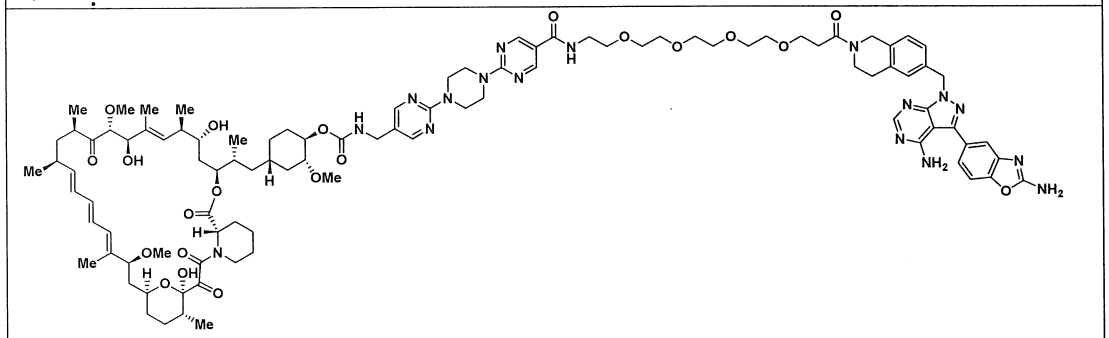
Ví dụ 25



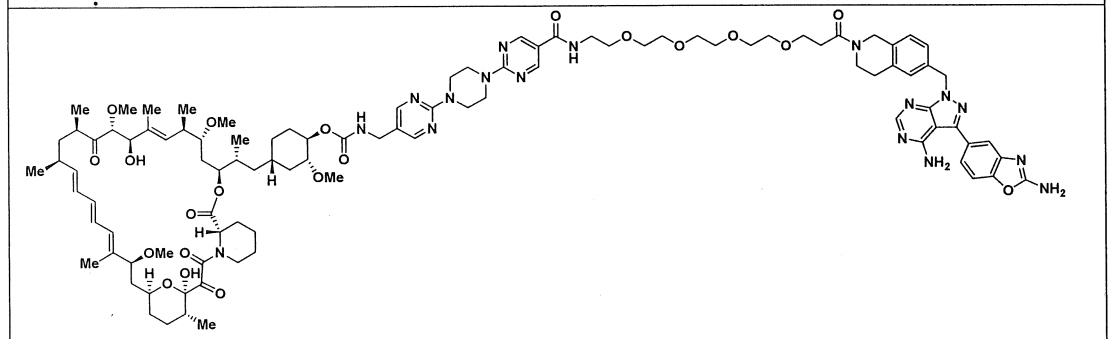
Ví dụ 26



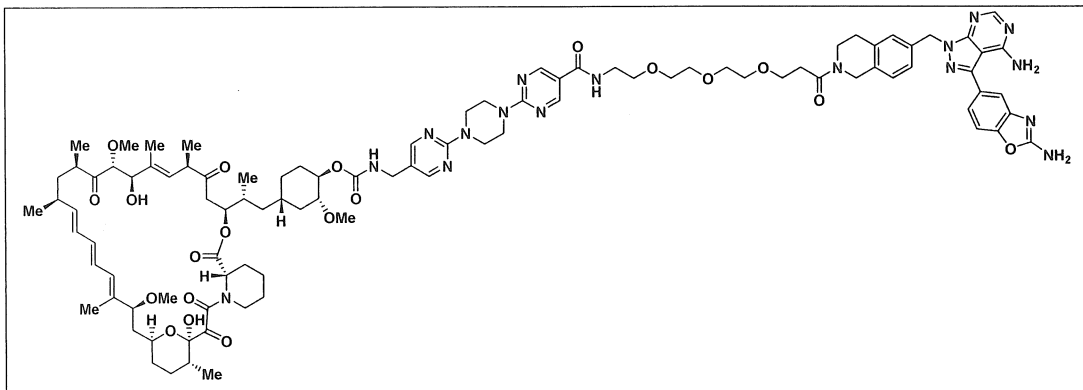
Ví dụ 27



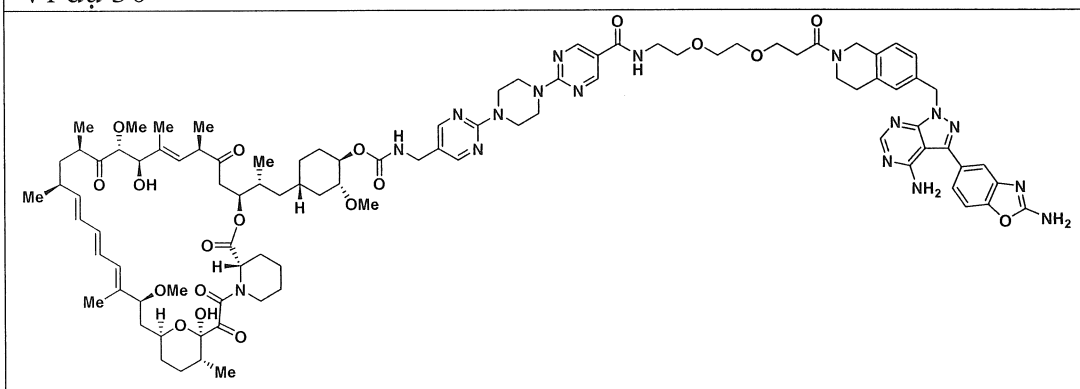
Ví dụ 28



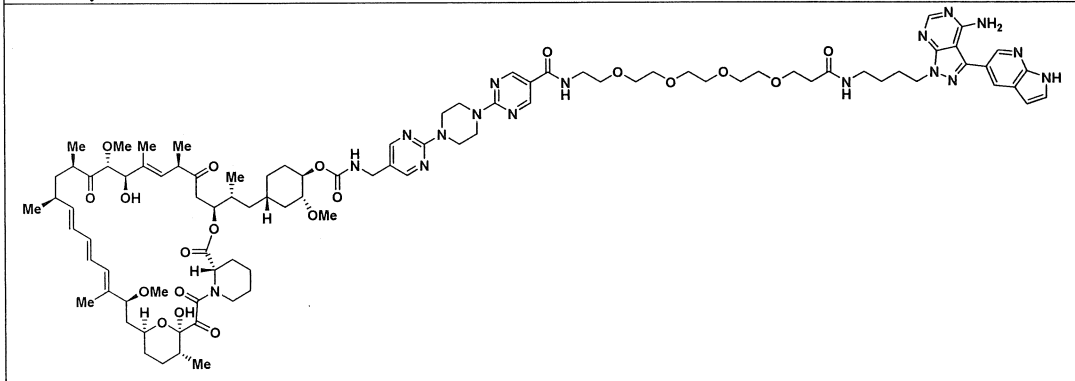
Ví dụ 29



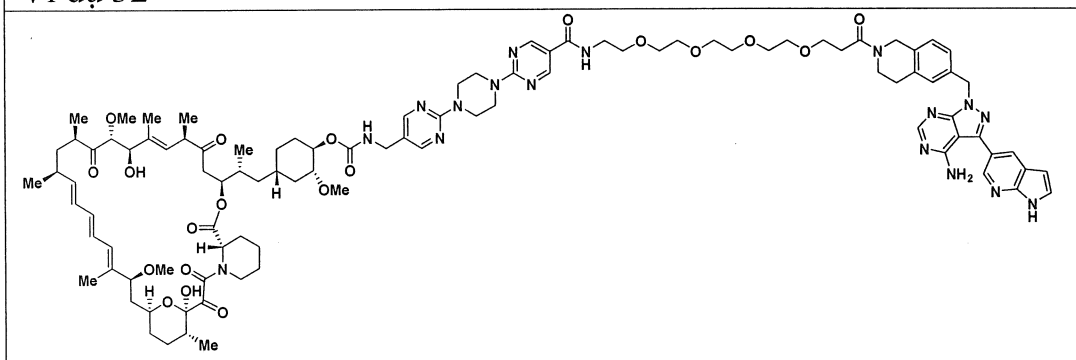
Ví dụ 30



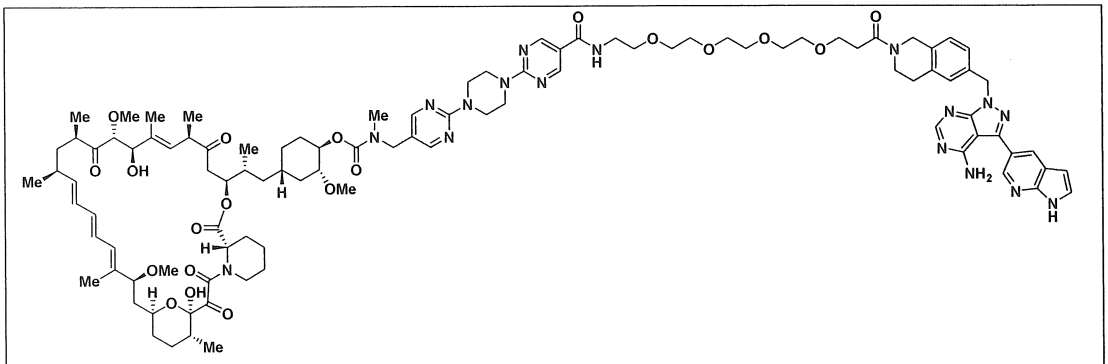
Ví dụ 31



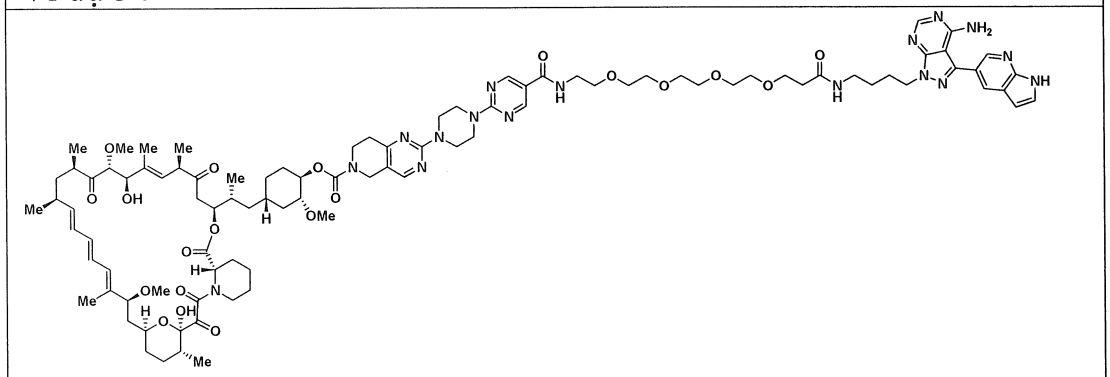
Ví dụ 32



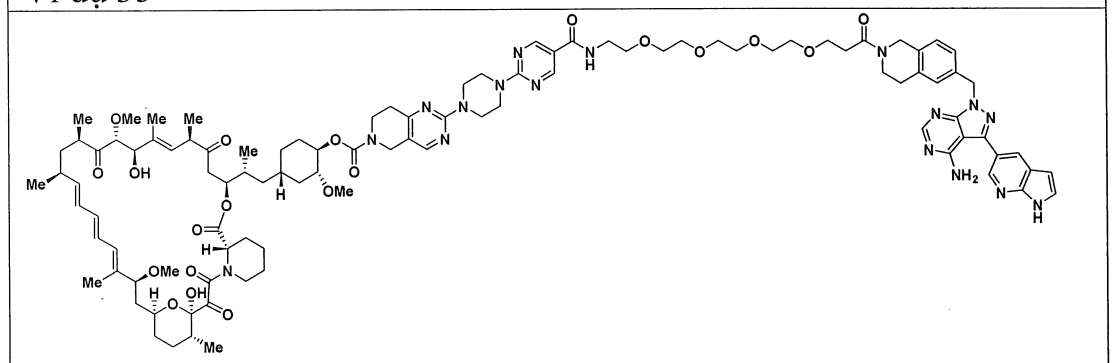
Ví dụ 33



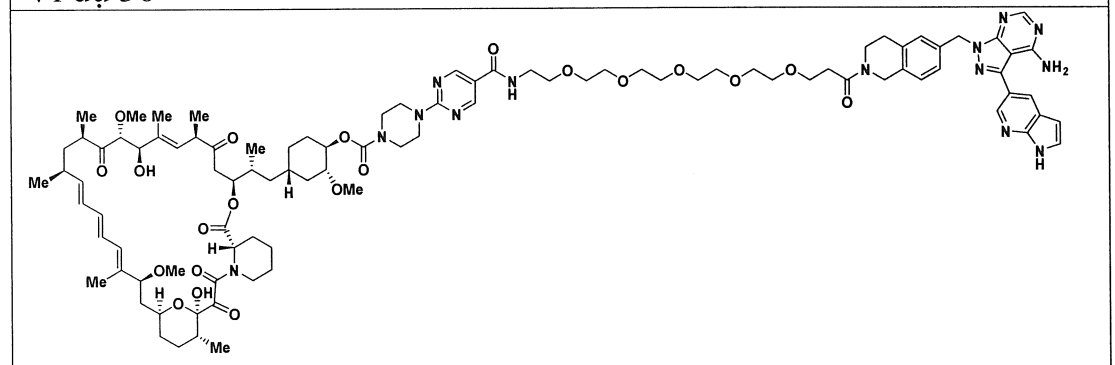
Ví dụ 34



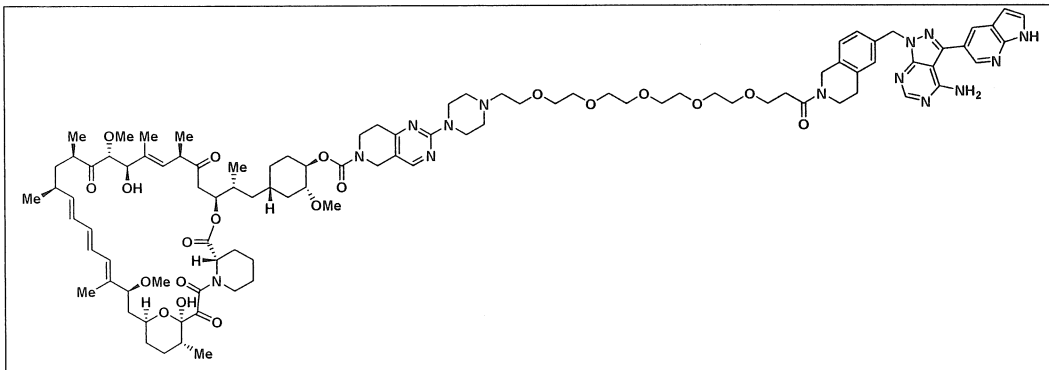
Ví dụ 35



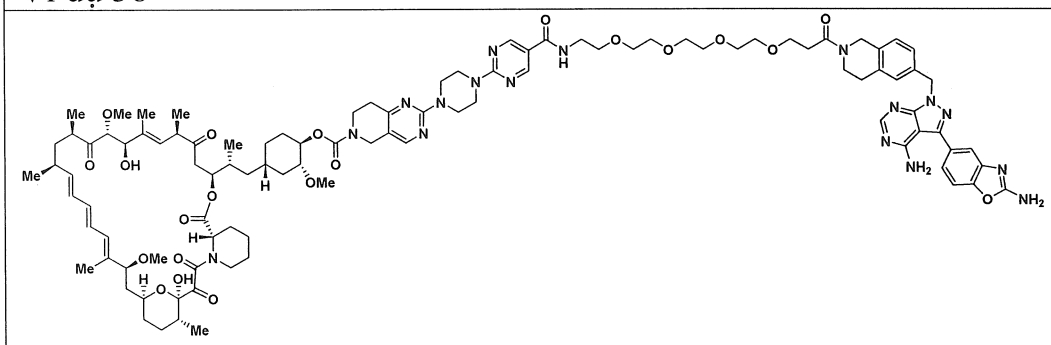
Ví dụ 36



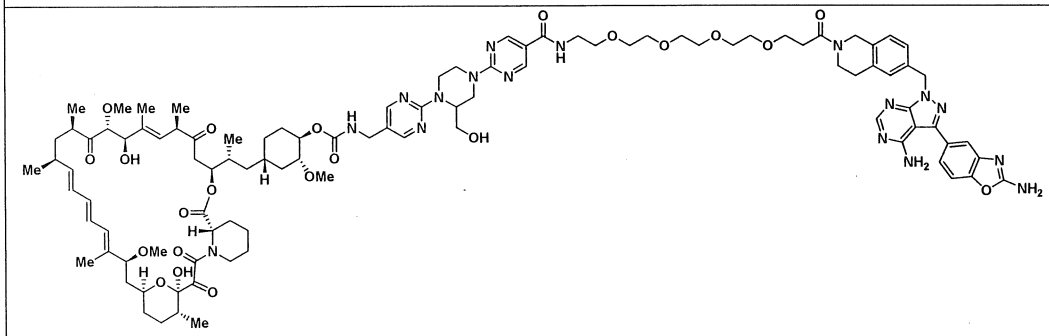
Ví dụ 37



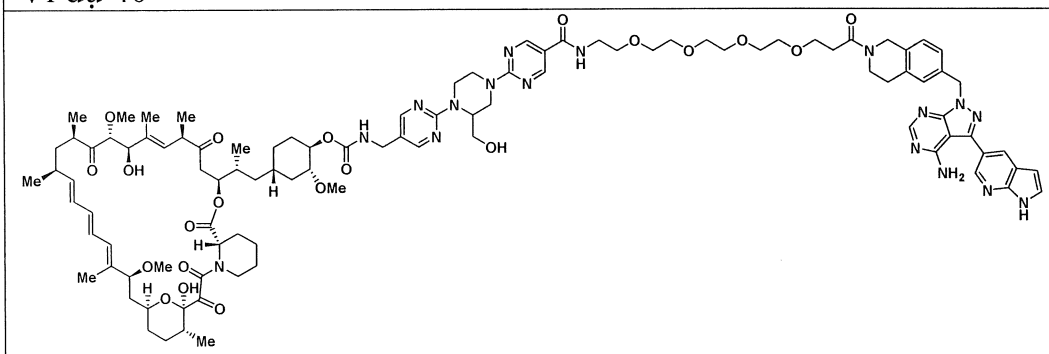
Ví dụ 38



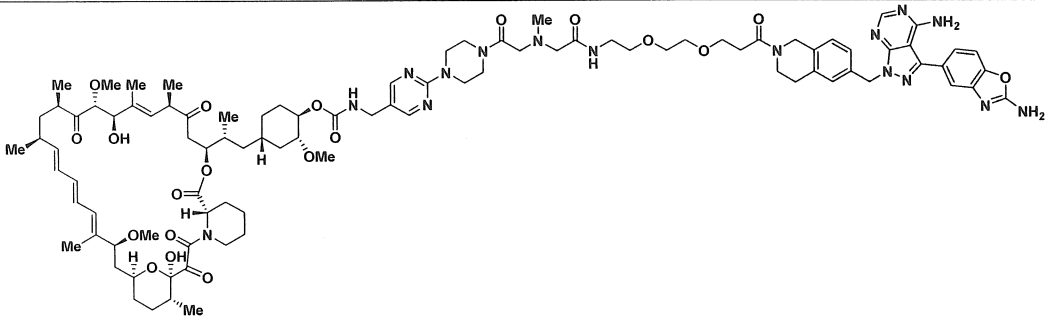
Ví dụ 39



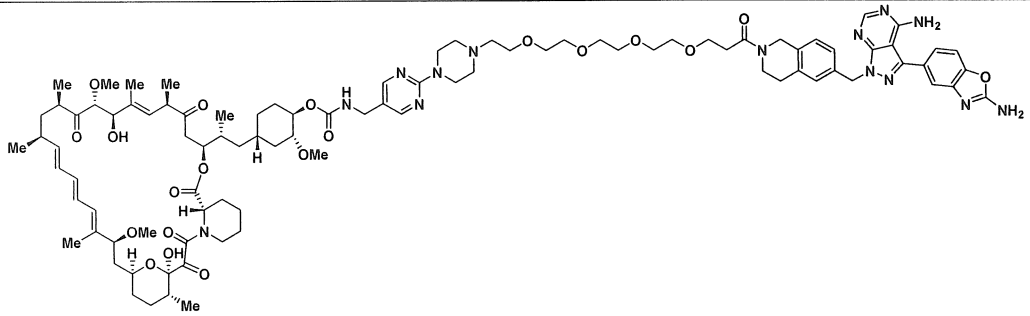
Ví dụ 40



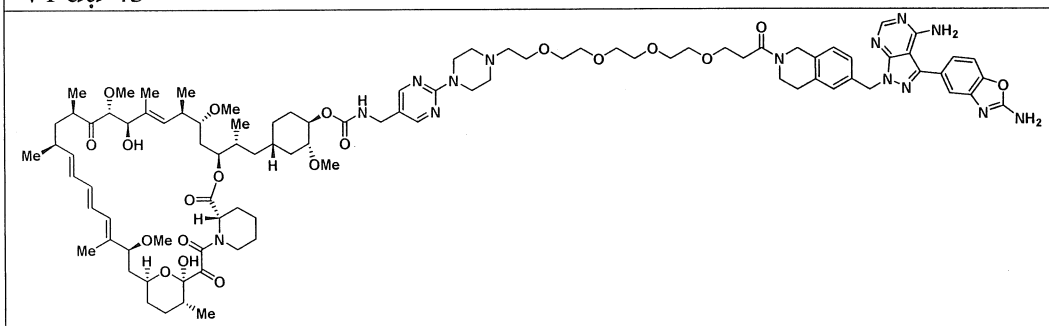
Ví dụ 41



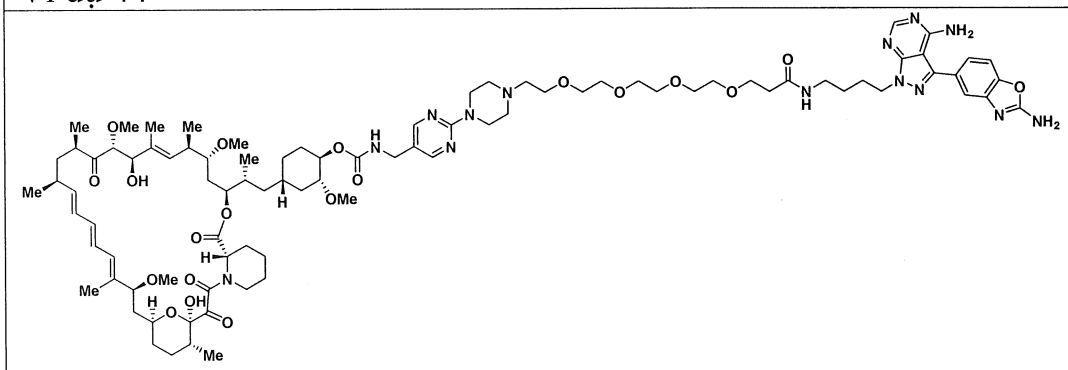
Ví dụ 42



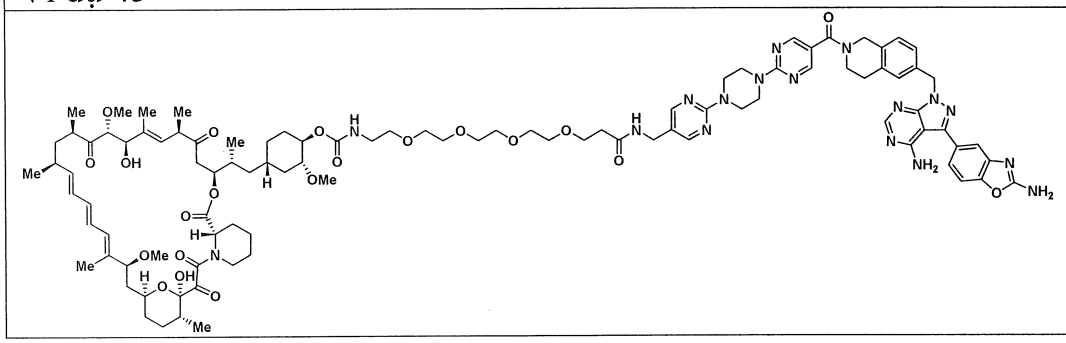
Ví dụ 43



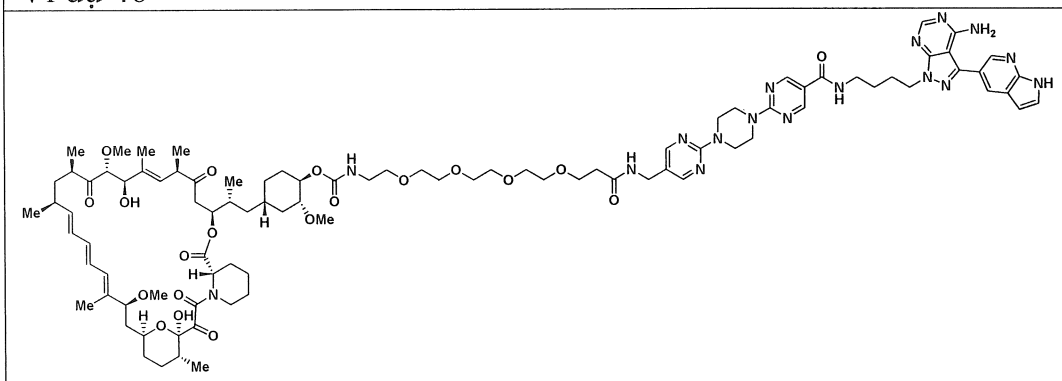
Ví dụ 44



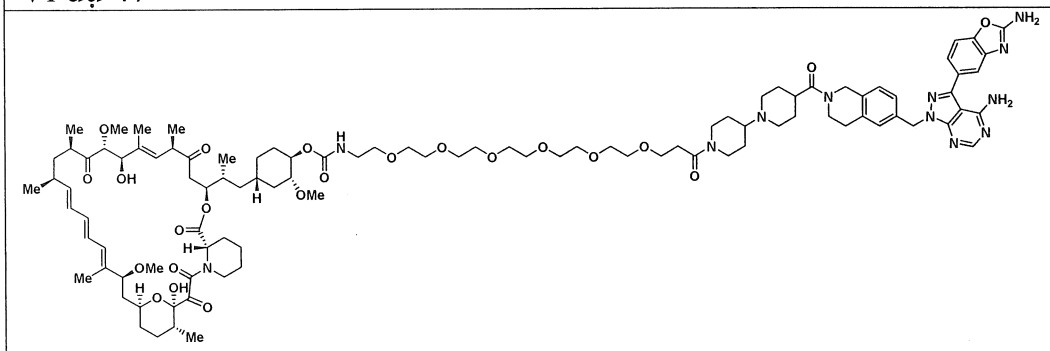
Ví dụ 45



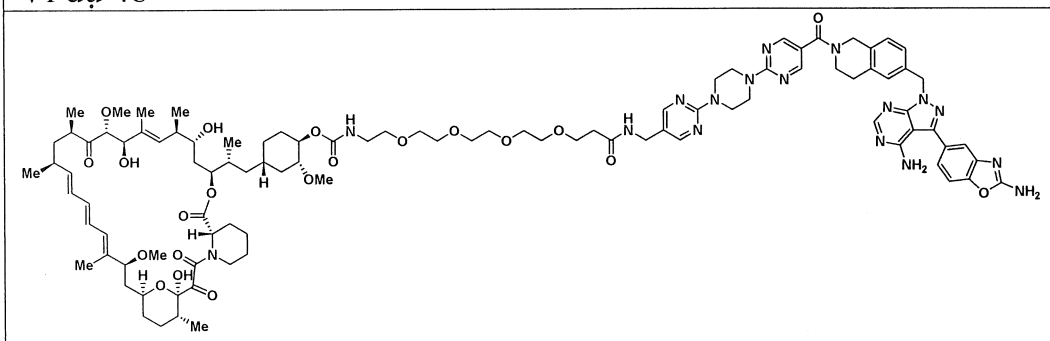
Ví dụ 46



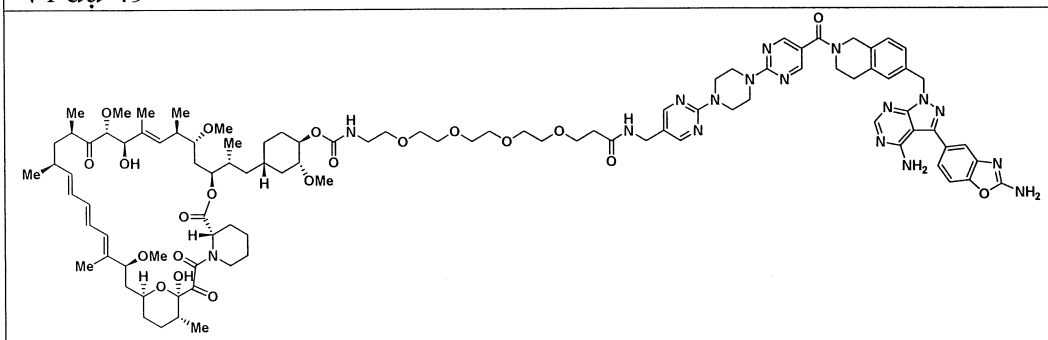
Ví dụ 47



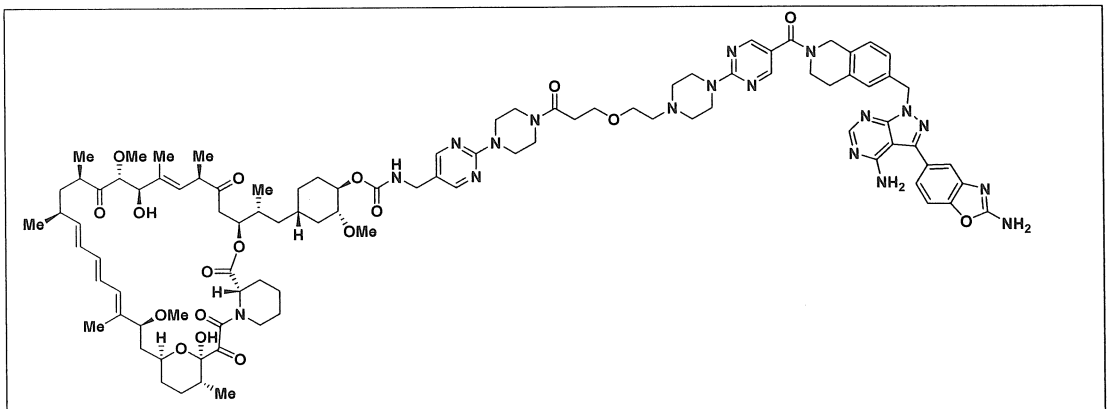
Ví dụ 48



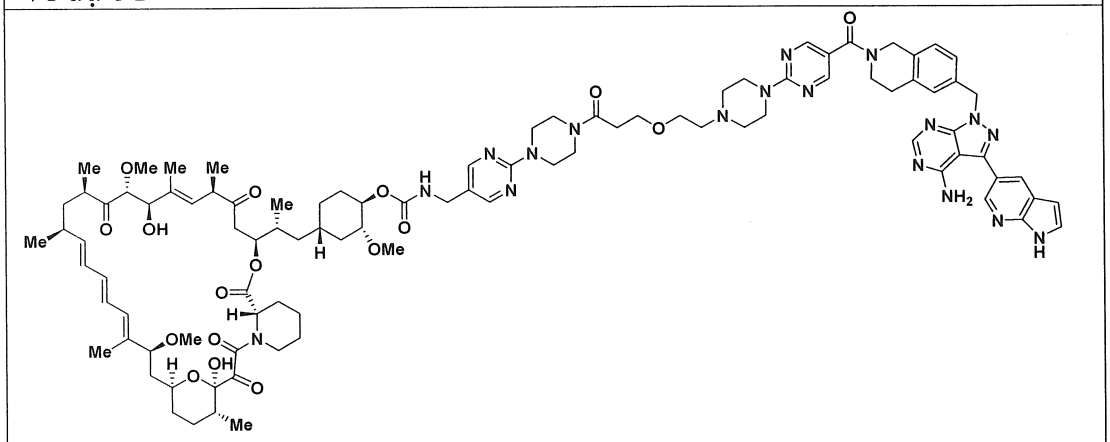
Ví dụ 49



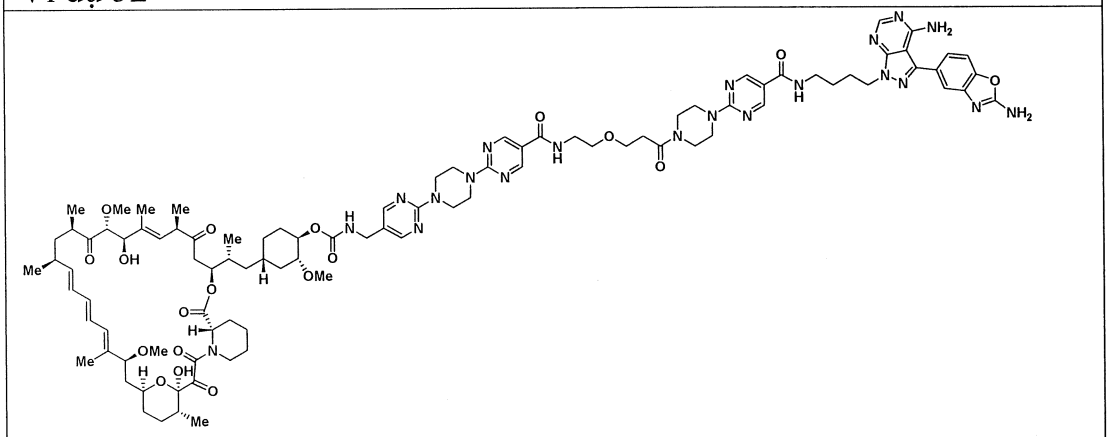
Ví dụ 50



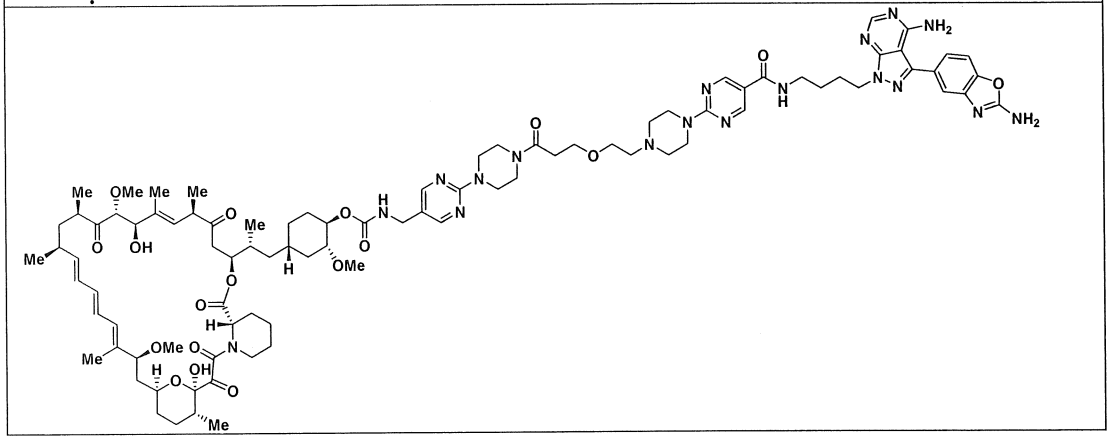
Ví dụ 51



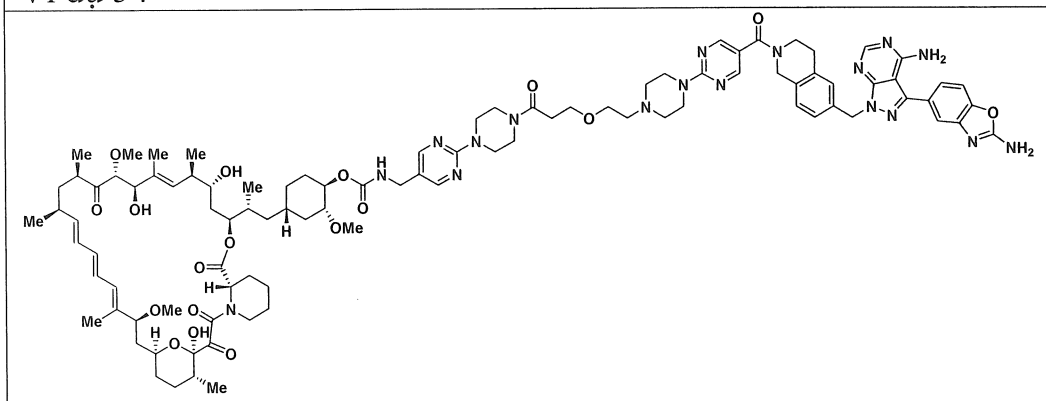
Ví dụ 52



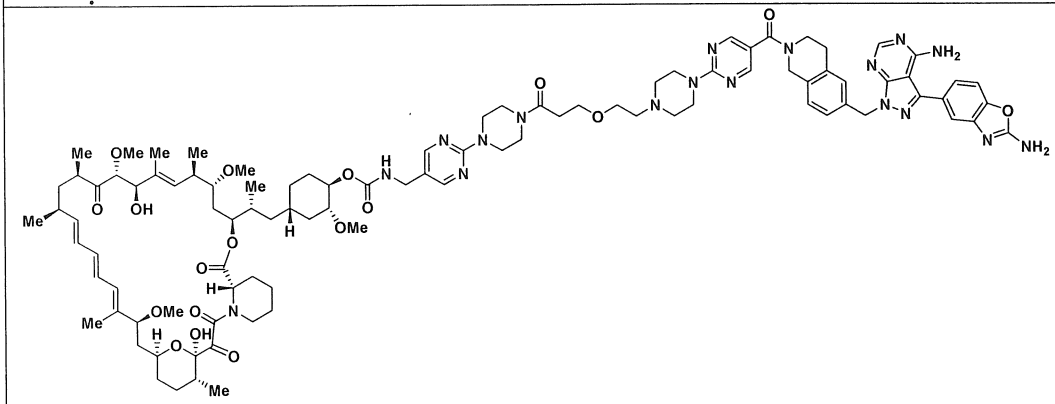
Ví dụ 53



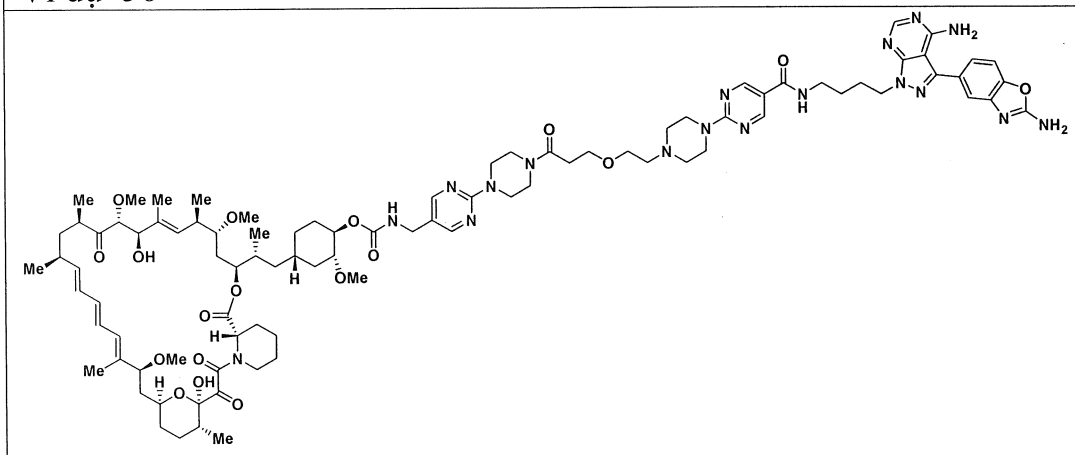
Ví dụ 54



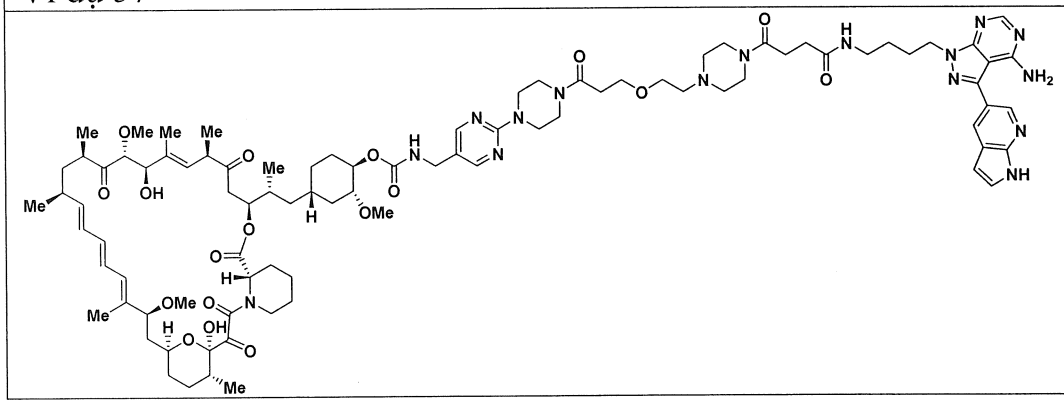
Ví dụ 55



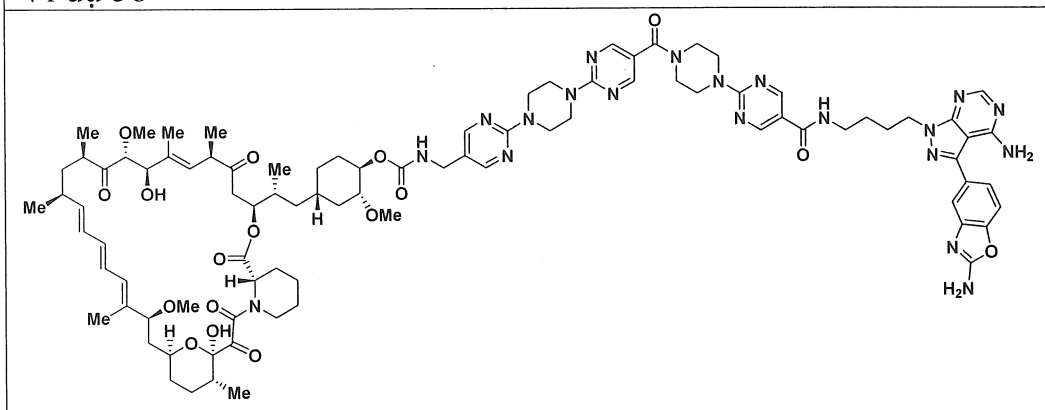
Ví dụ 56



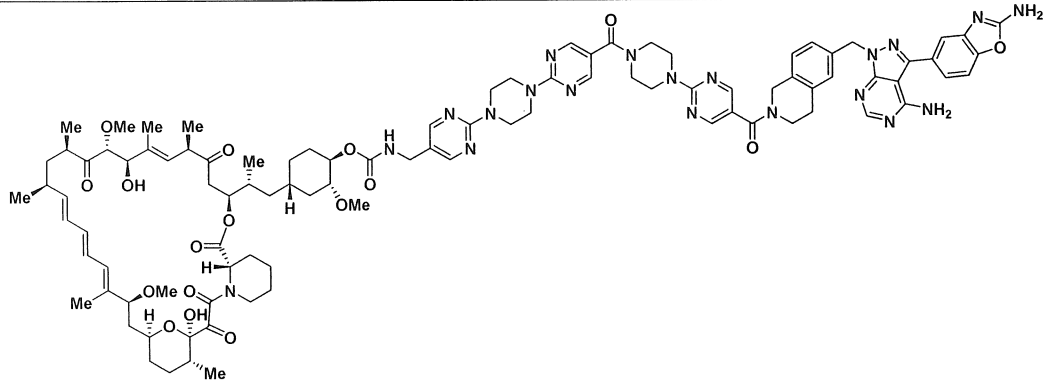
Ví dụ 57



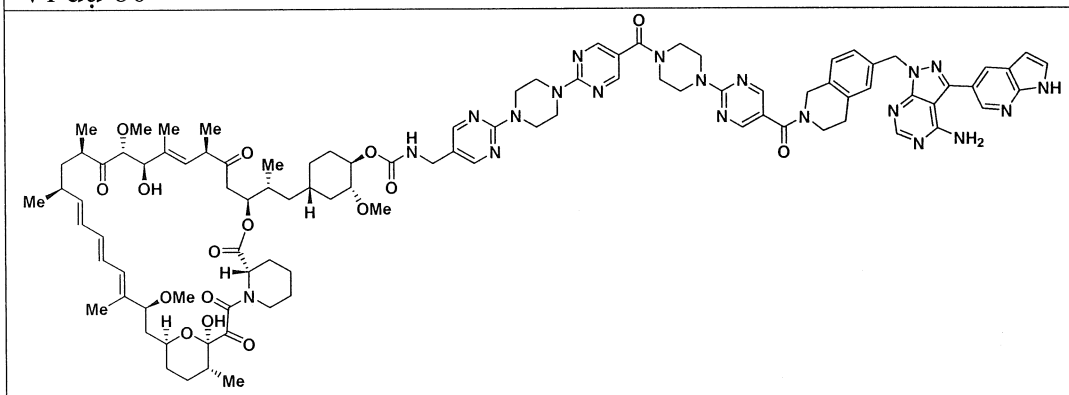
Ví dụ 58



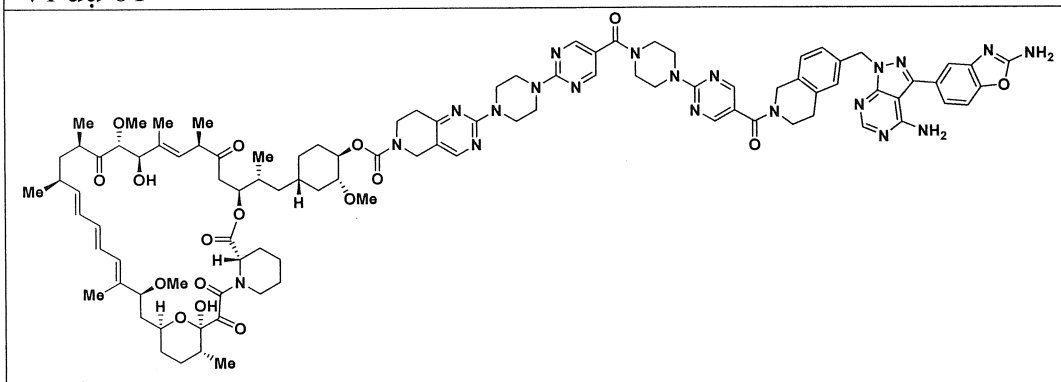
Ví dụ 59



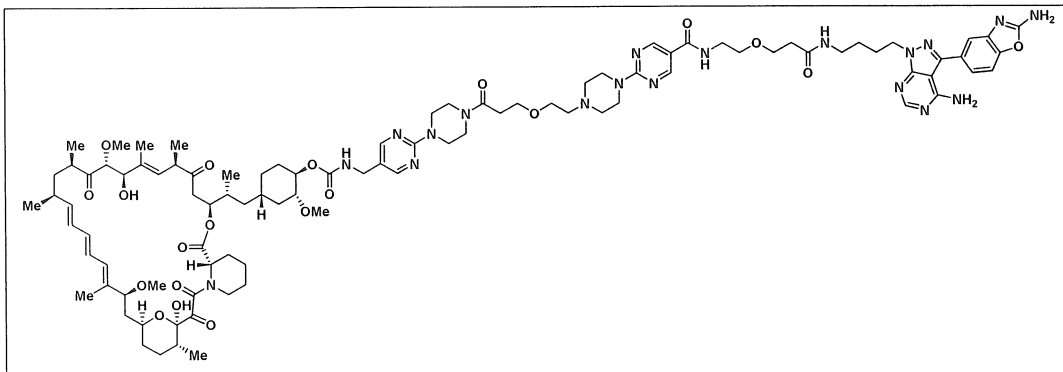
Ví dụ 60



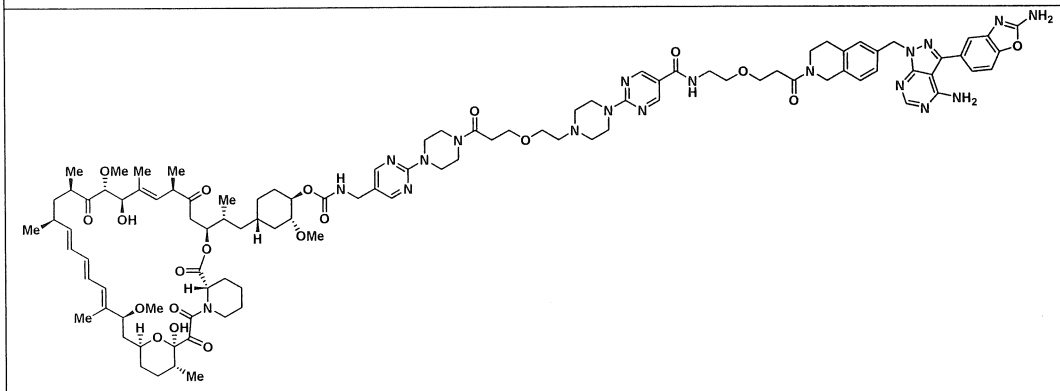
Ví dụ 61



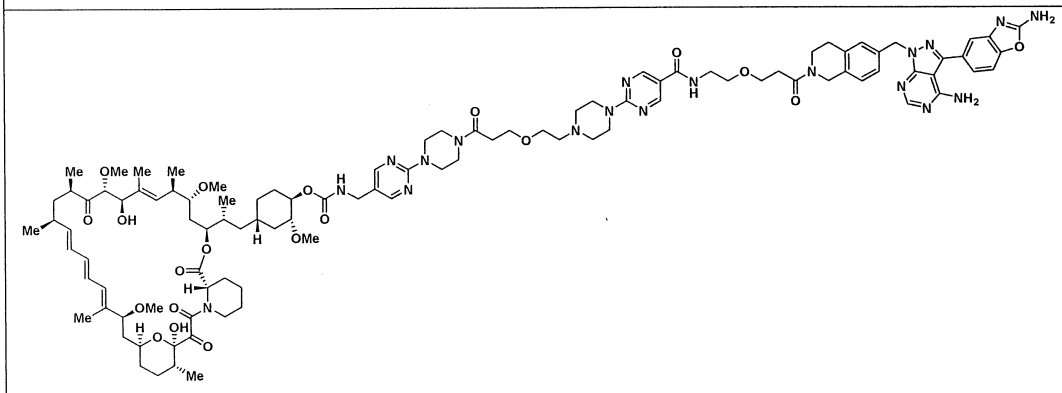
Ví dụ 62



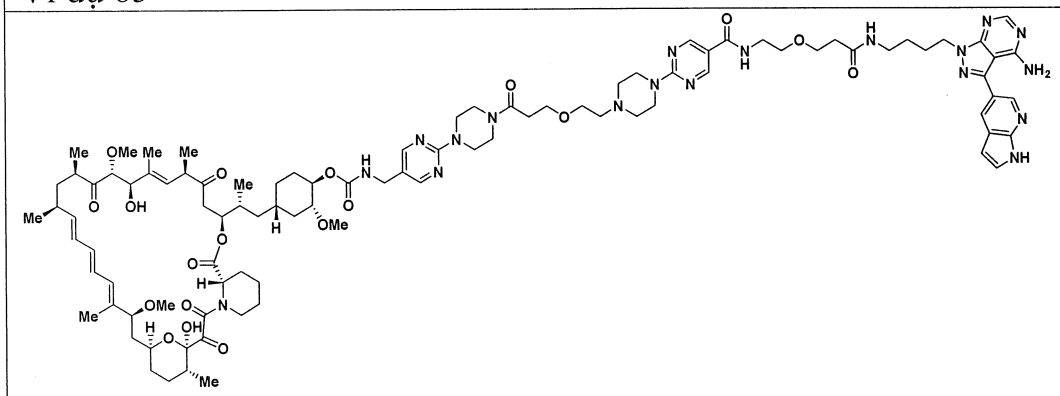
Ví dụ 63



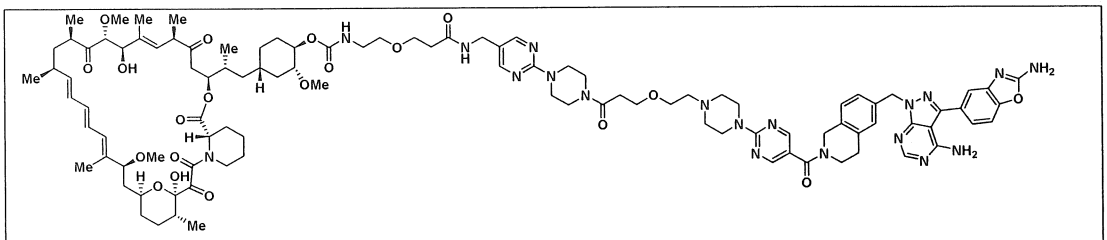
Ví dụ 64



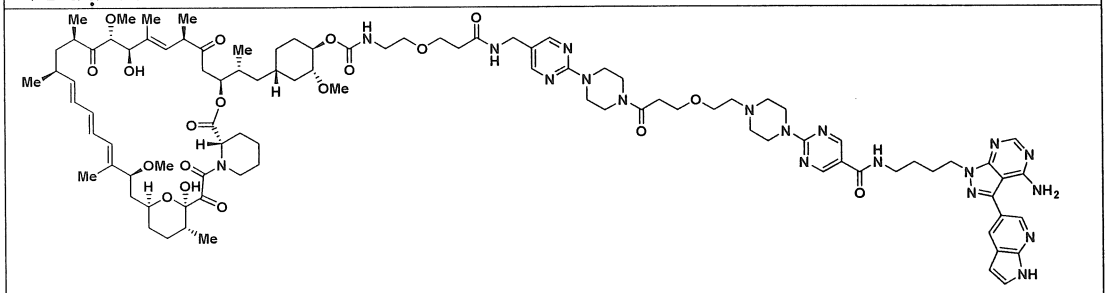
Ví dụ 65



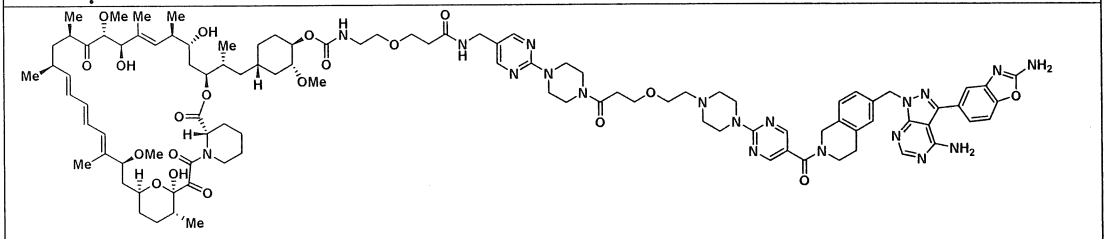
Ví dụ 66



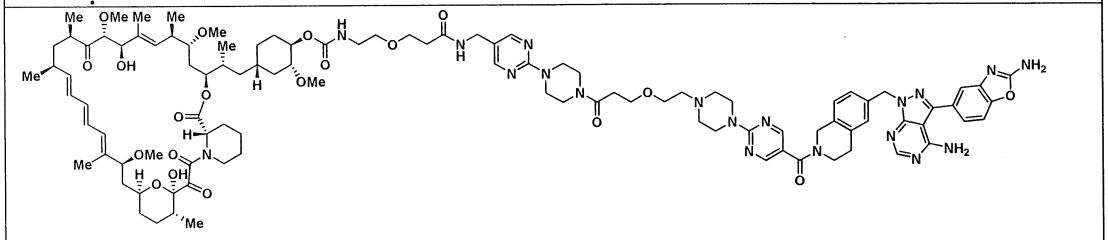
Ví dụ 67



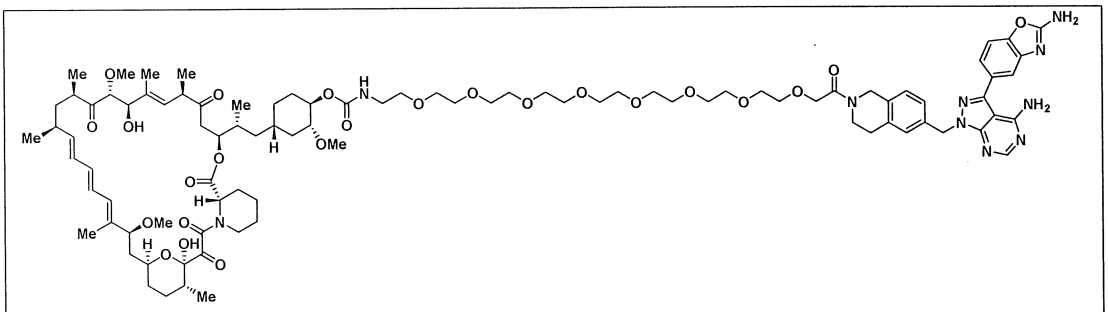
Ví dụ 68



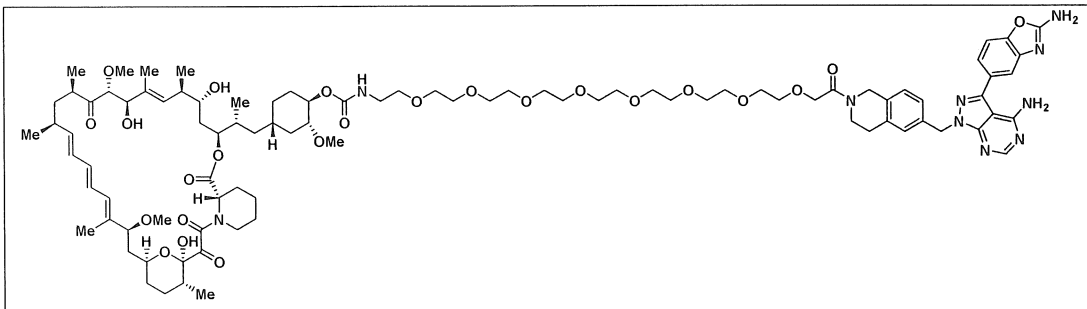
Ví dụ 69



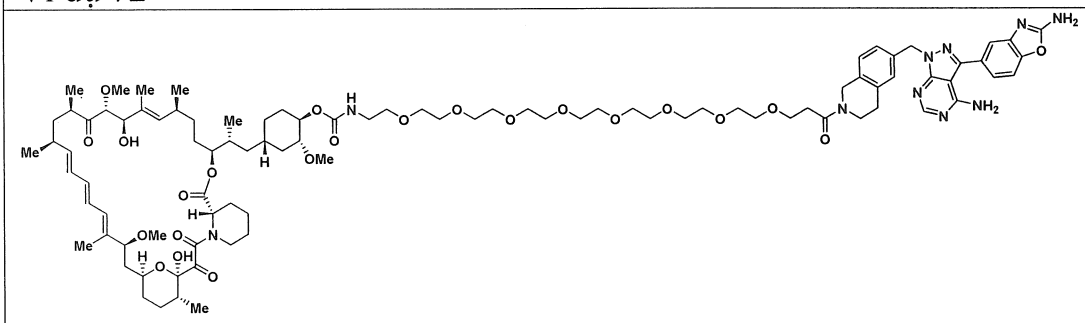
Ví dụ 70



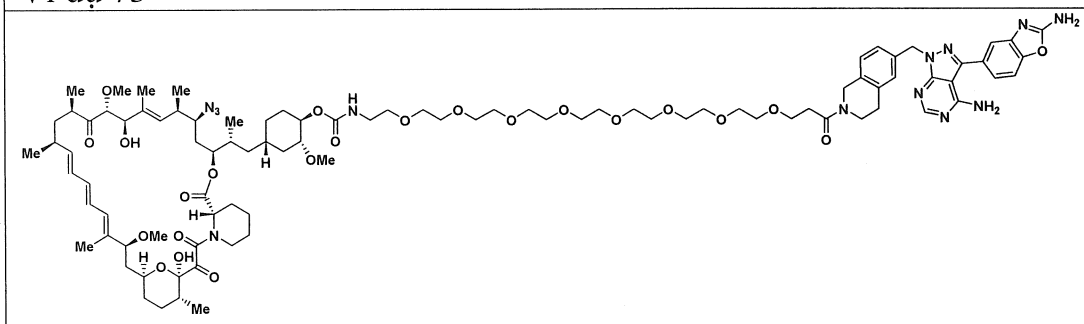
Ví dụ 71



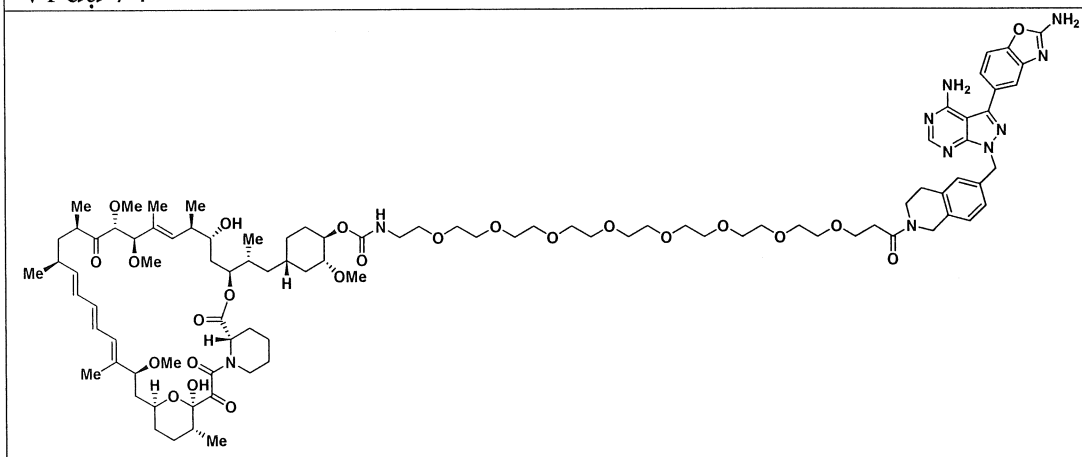
Ví dụ 72



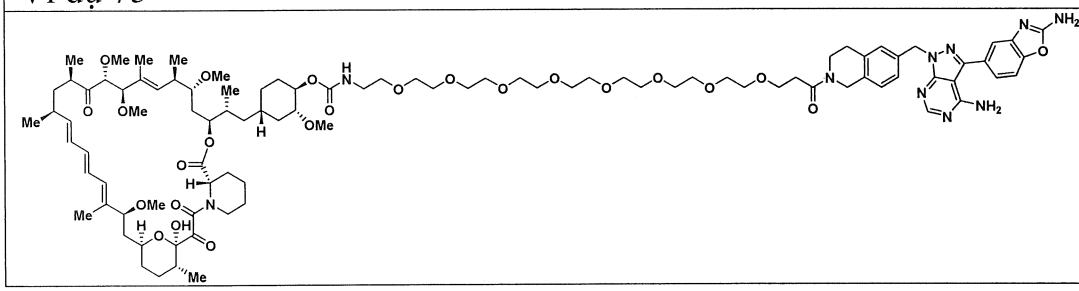
Ví dụ 73



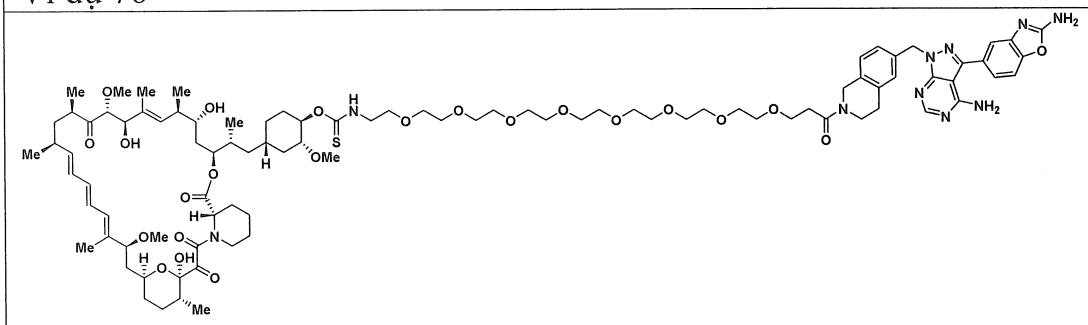
Ví dụ 74



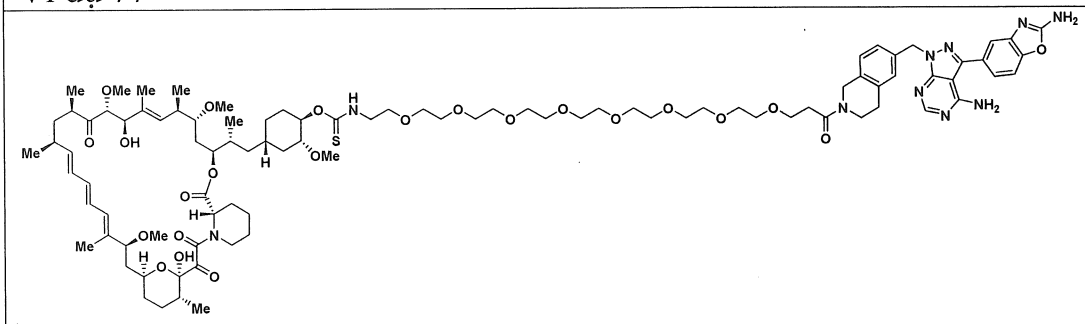
Ví dụ 75



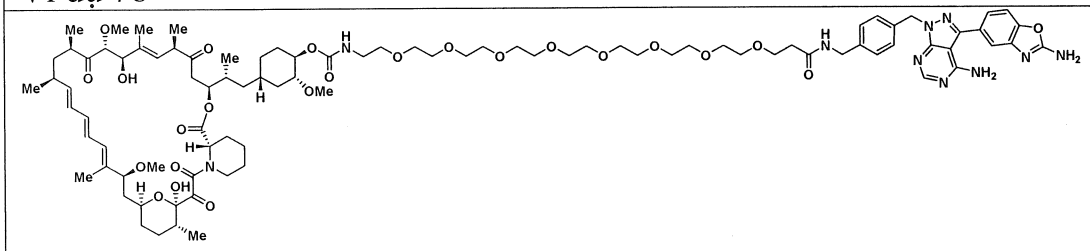
Ví dụ 76



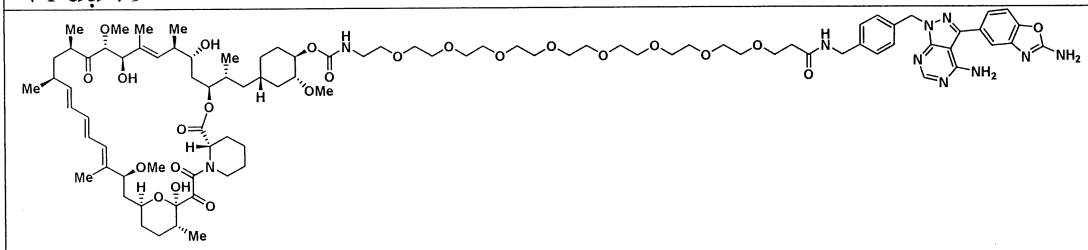
Ví dụ 77



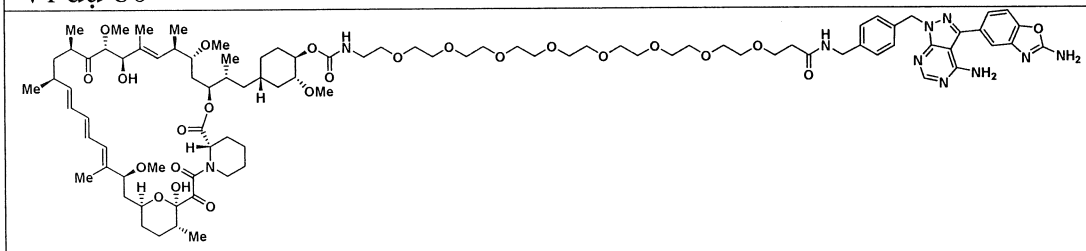
Ví dụ 78



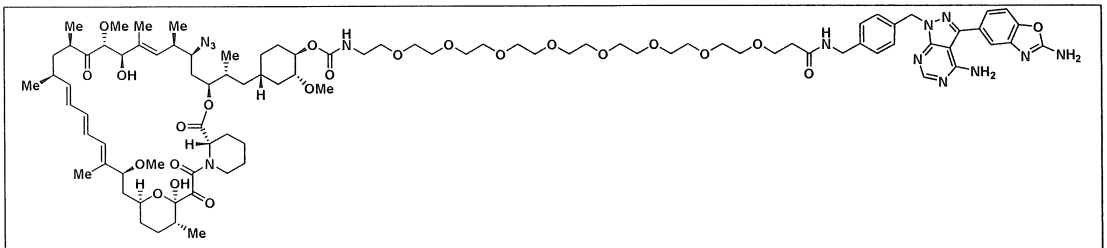
Ví dụ 79



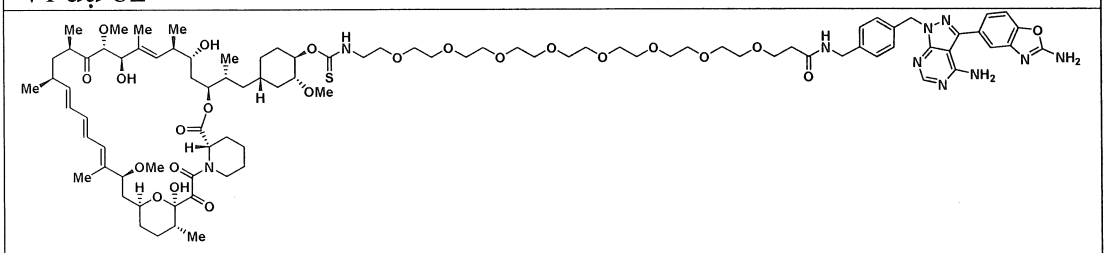
Ví dụ 80



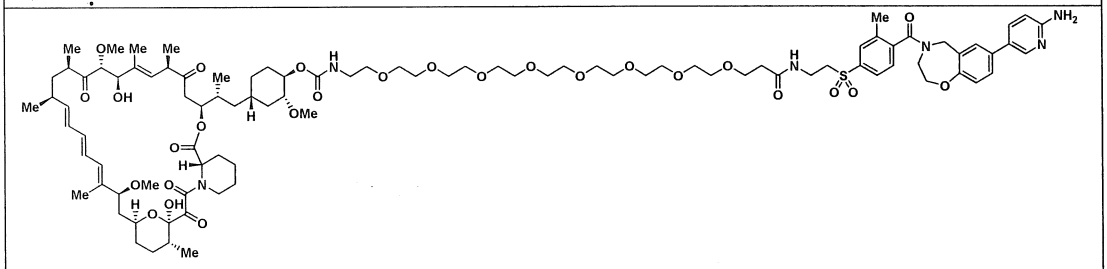
Ví dụ 81



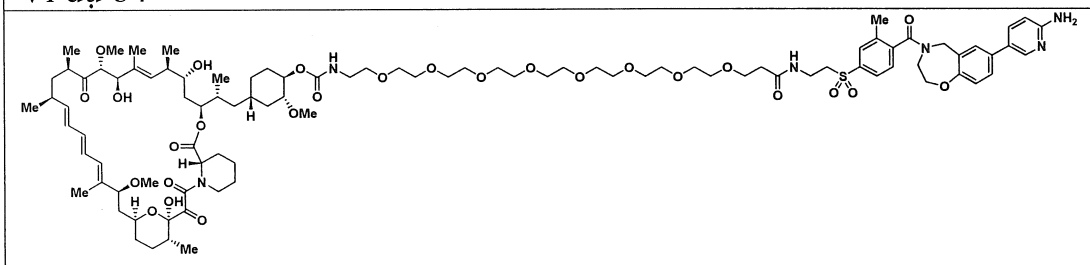
Ví dụ 82



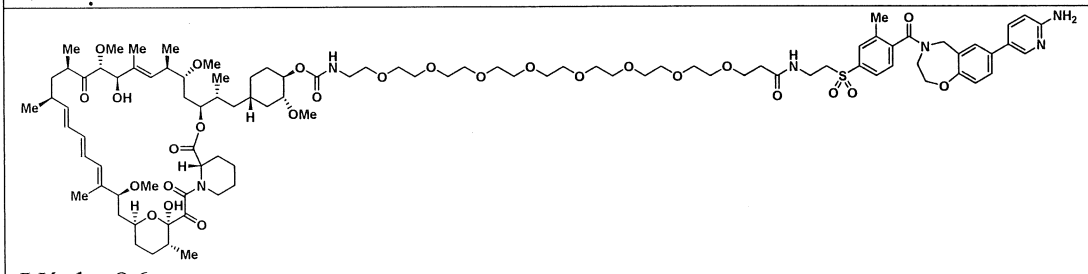
Ví dụ 83



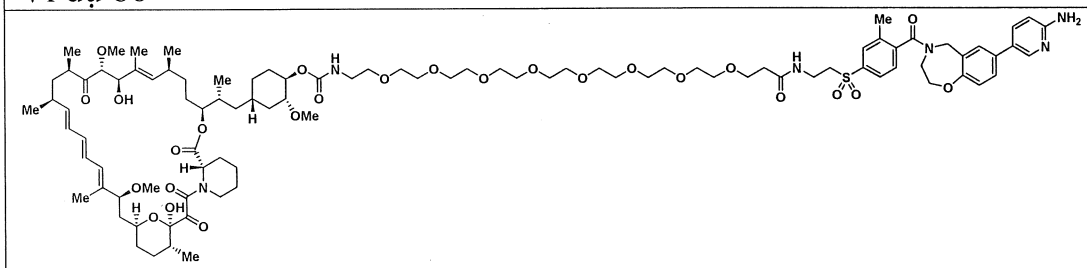
Ví dụ 84



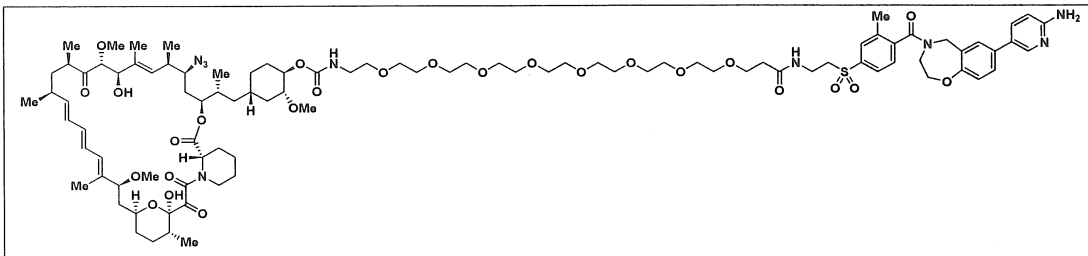
Ví dụ 85



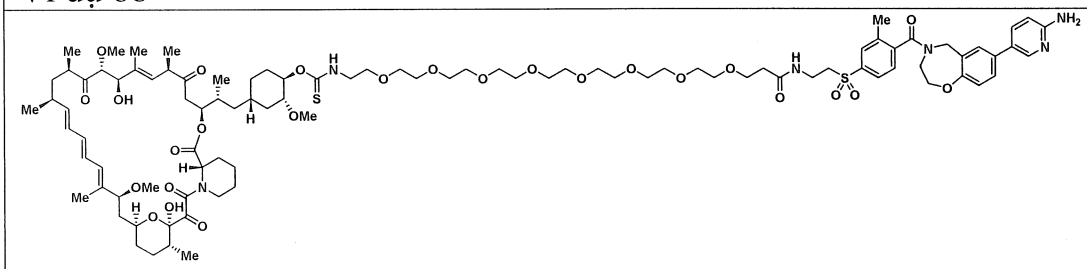
Ví dụ 86



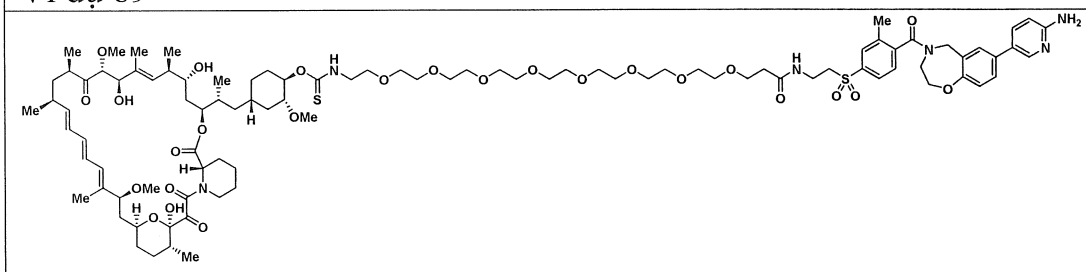
Ví dụ 87



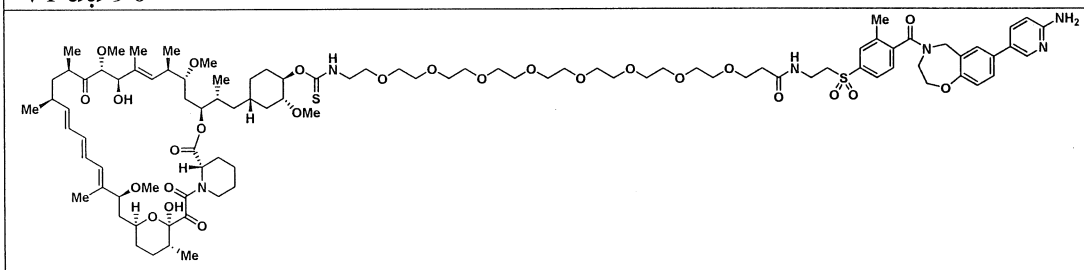
Ví dụ 88



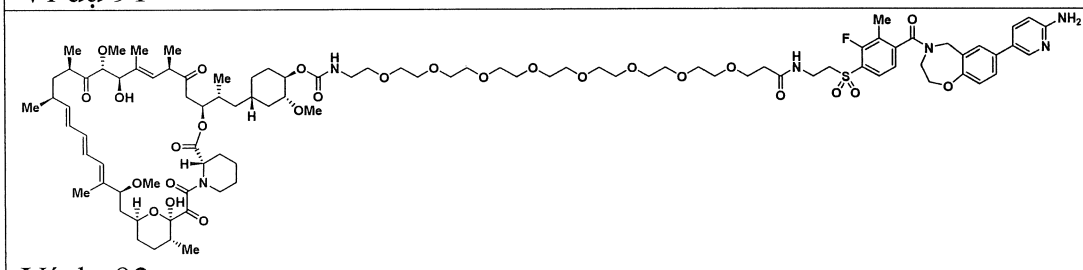
Ví dụ 89



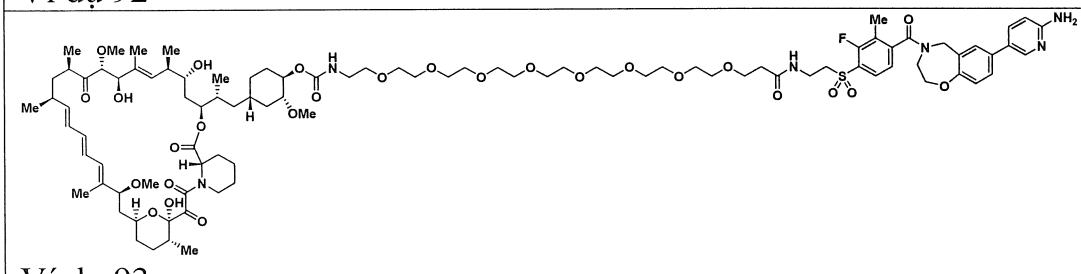
Ví dụ 90



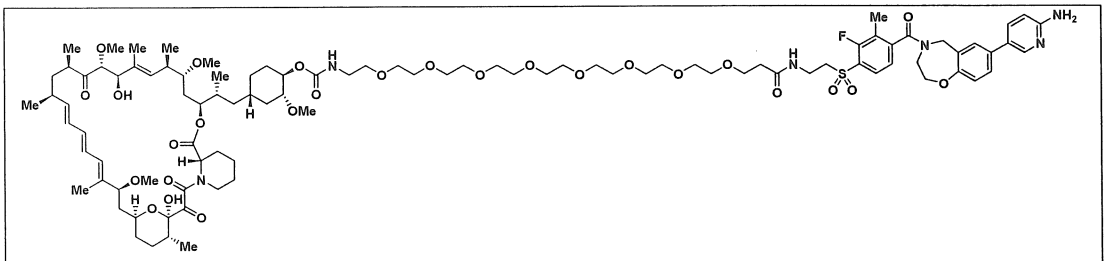
Ví dụ 91



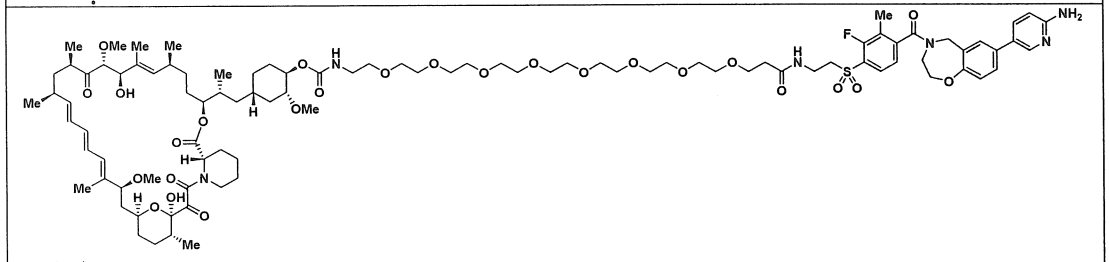
Ví dụ 92



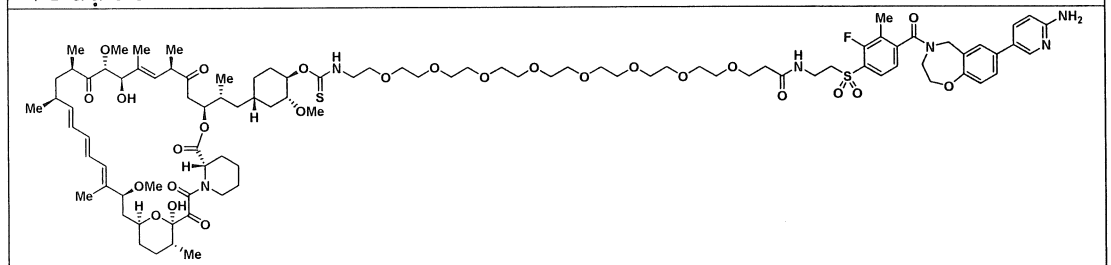
Ví dụ 93



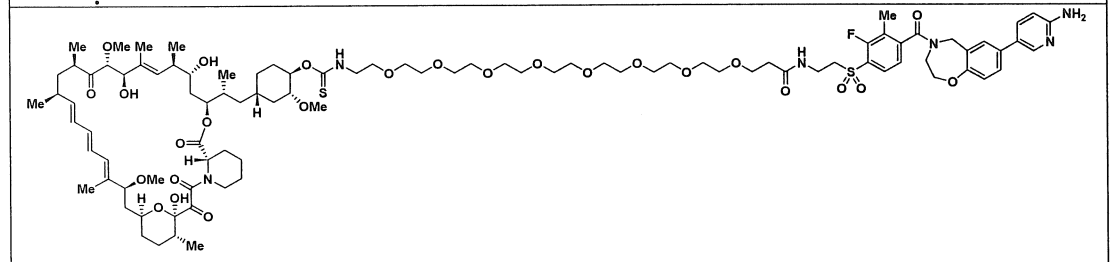
Ví dụ 94



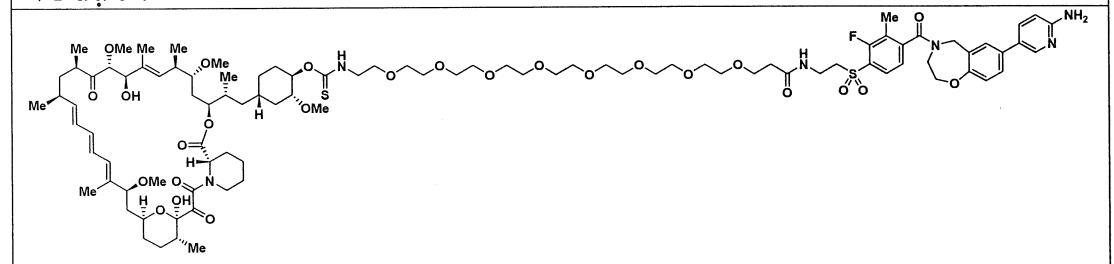
Ví dụ 95



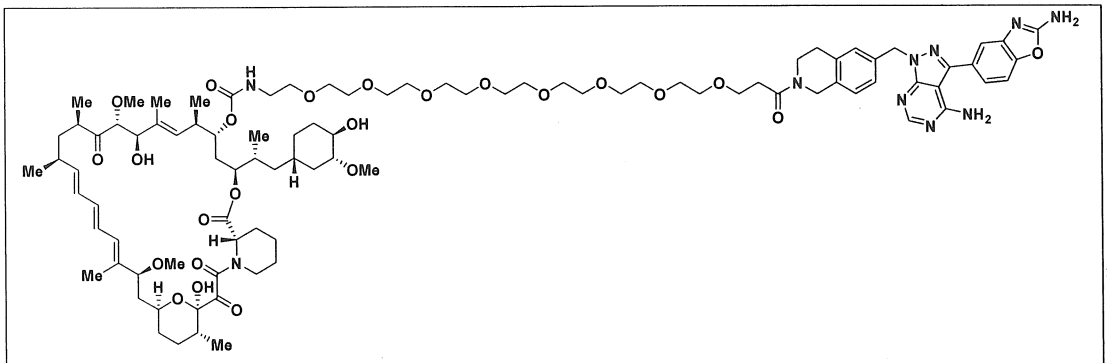
Ví dụ 96



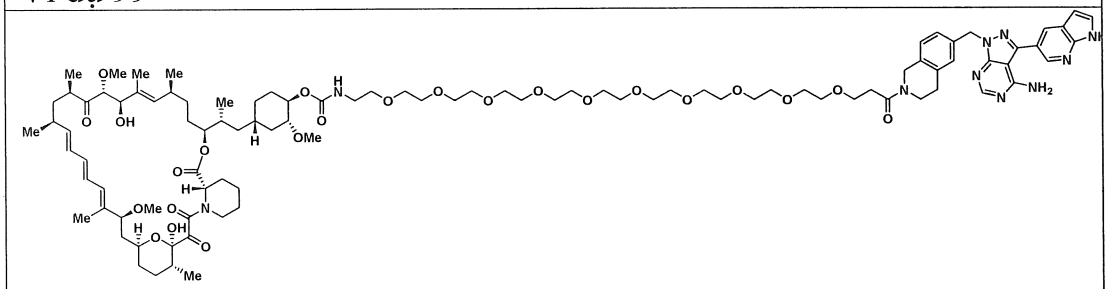
Ví dụ 97



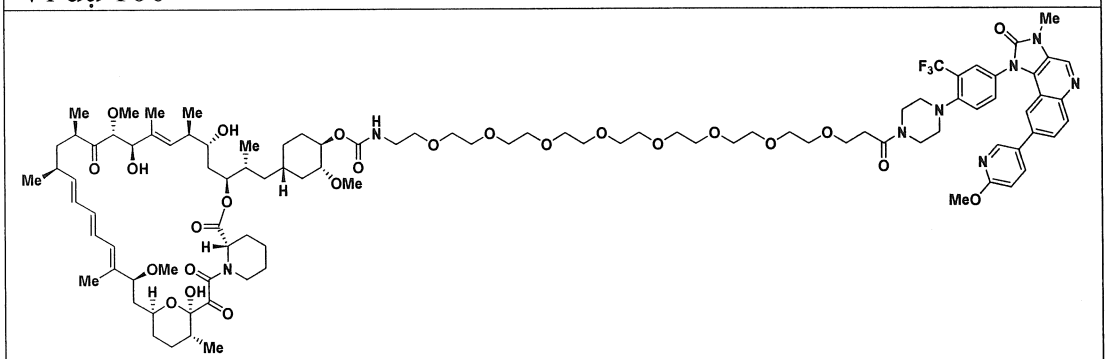
Ví dụ 98



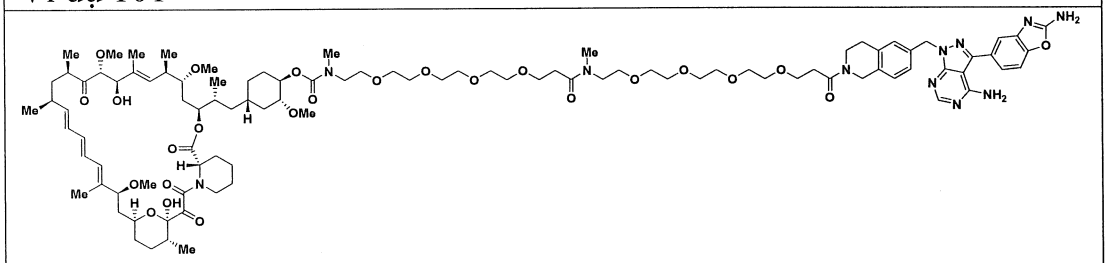
Ví dụ 99



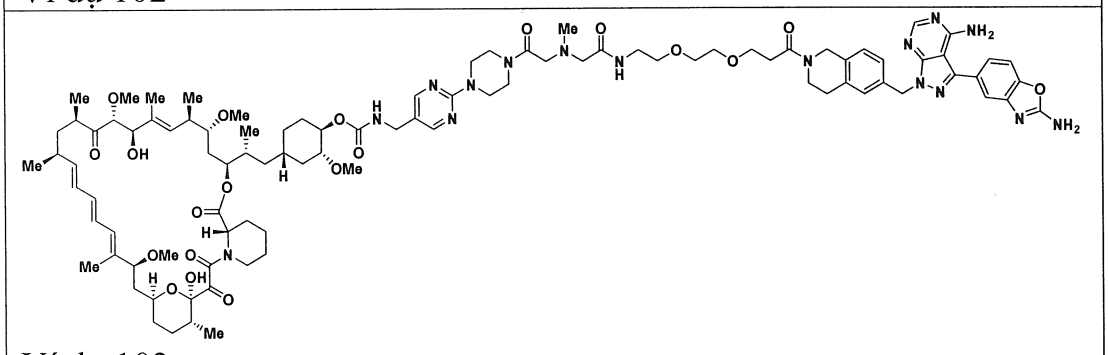
Ví dụ 100



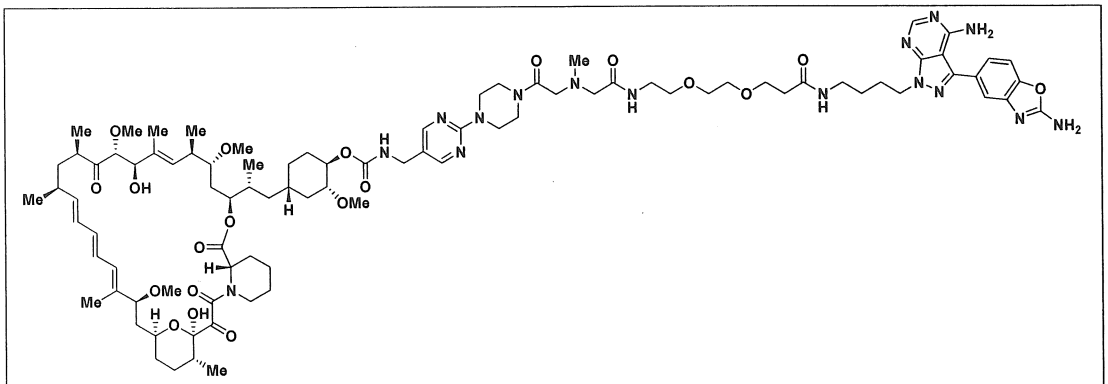
Ví dụ 101



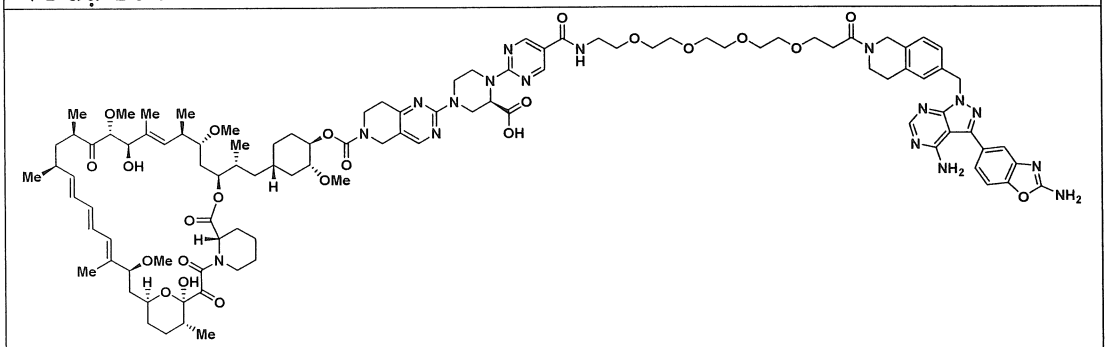
Ví dụ 102



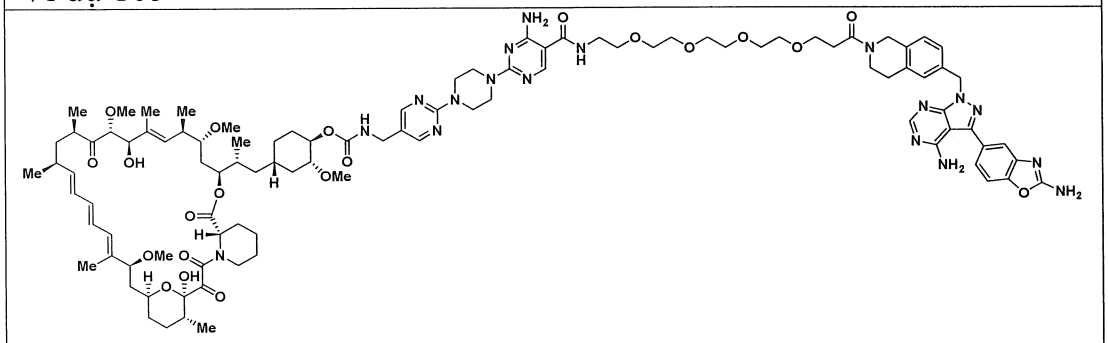
Ví dụ 103



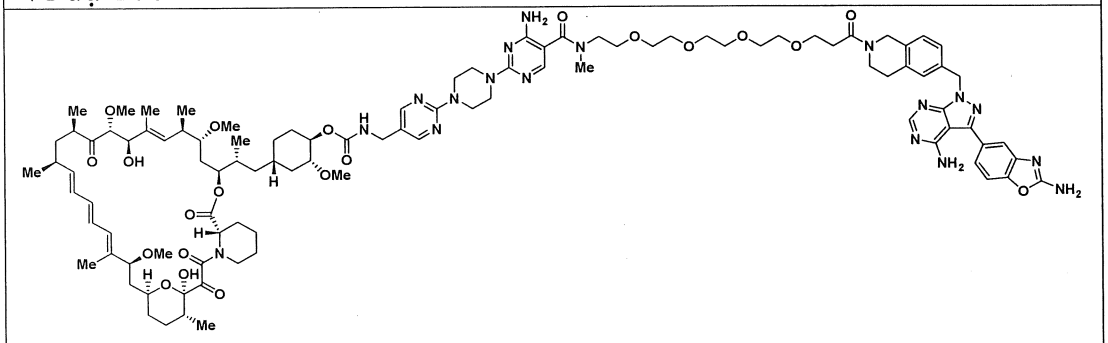
Ví dụ 104



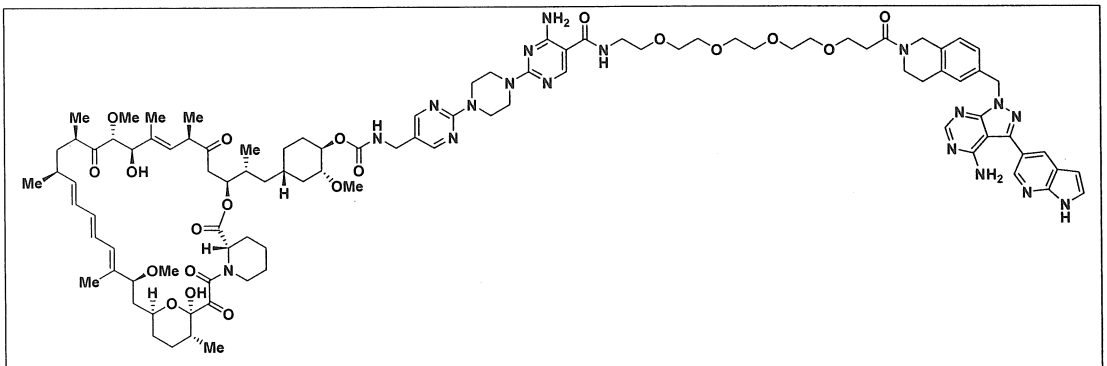
Ví dụ 105



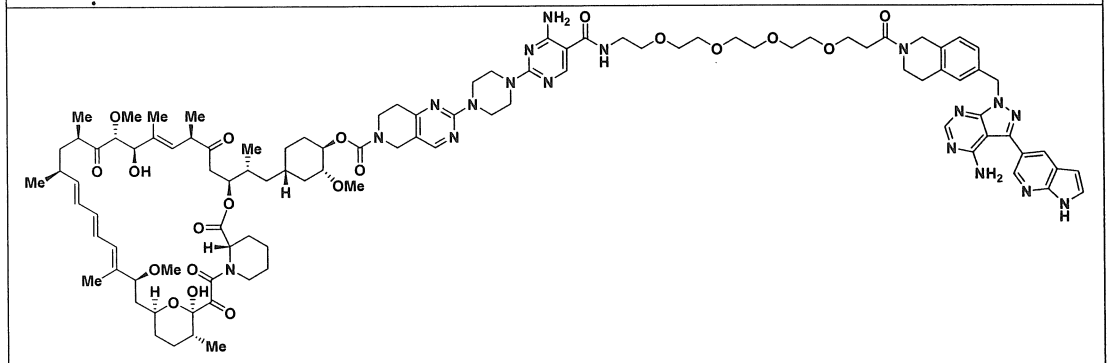
Ví dụ 106



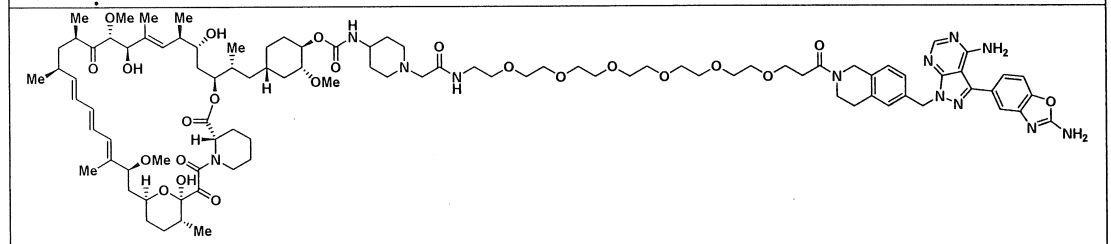
Ví dụ 107



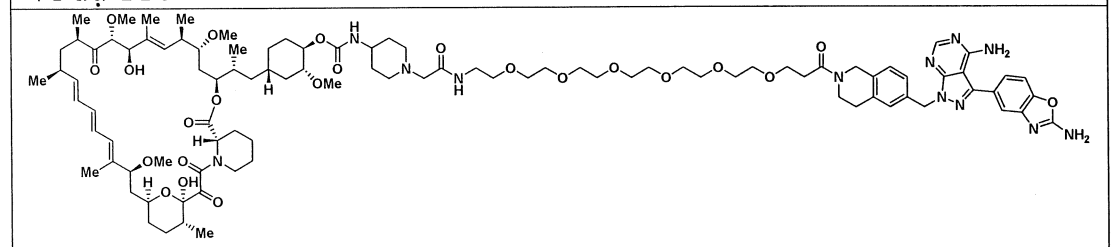
Ví dụ 108



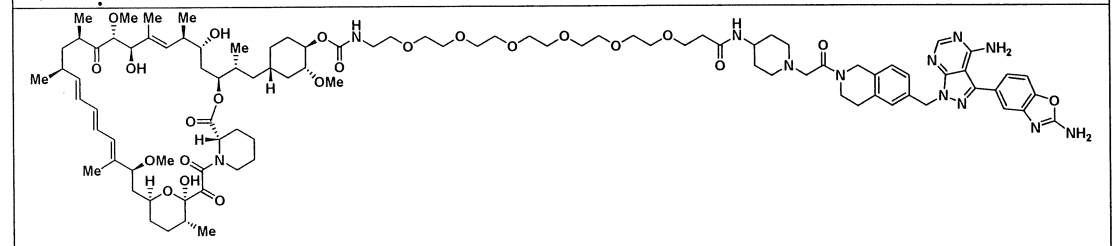
Ví dụ 109



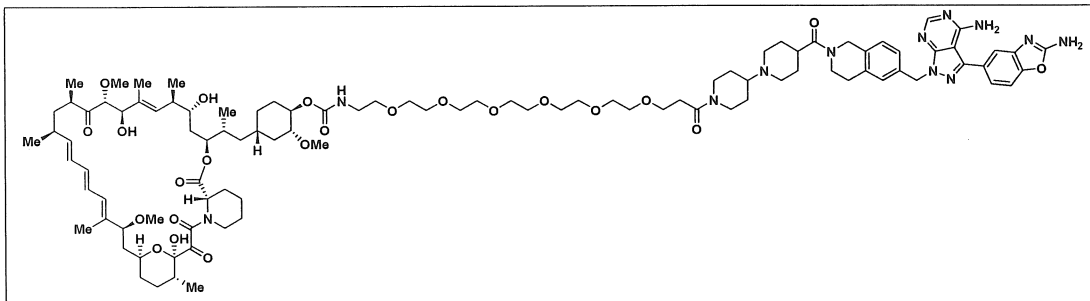
Ví dụ 110



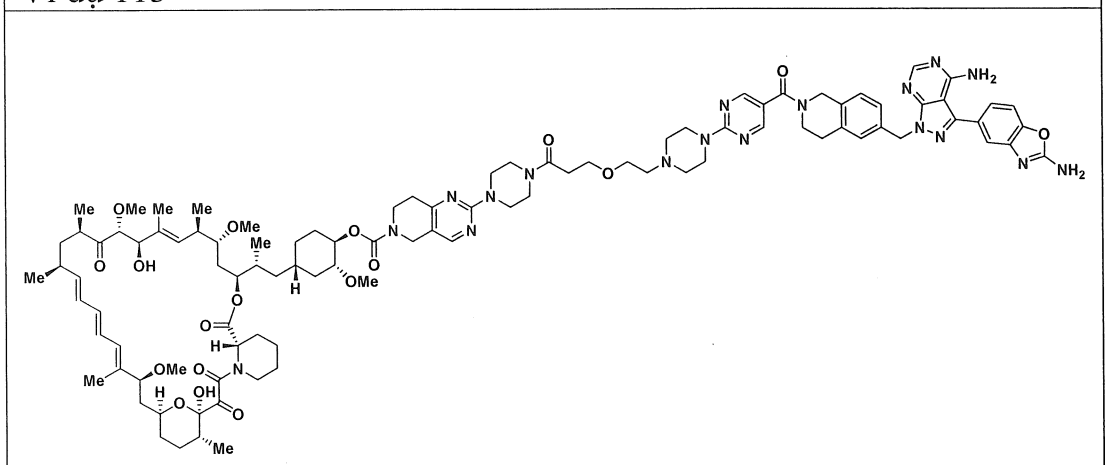
Ví dụ 111



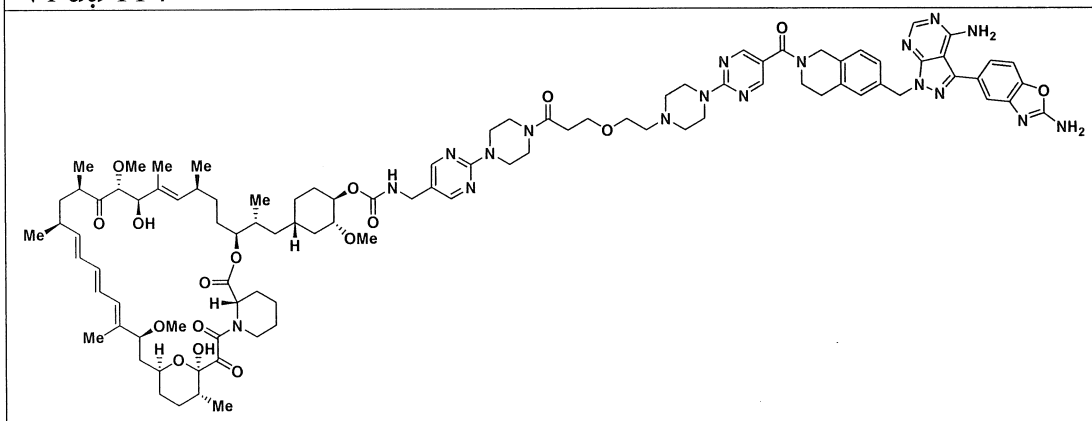
Ví dụ 112



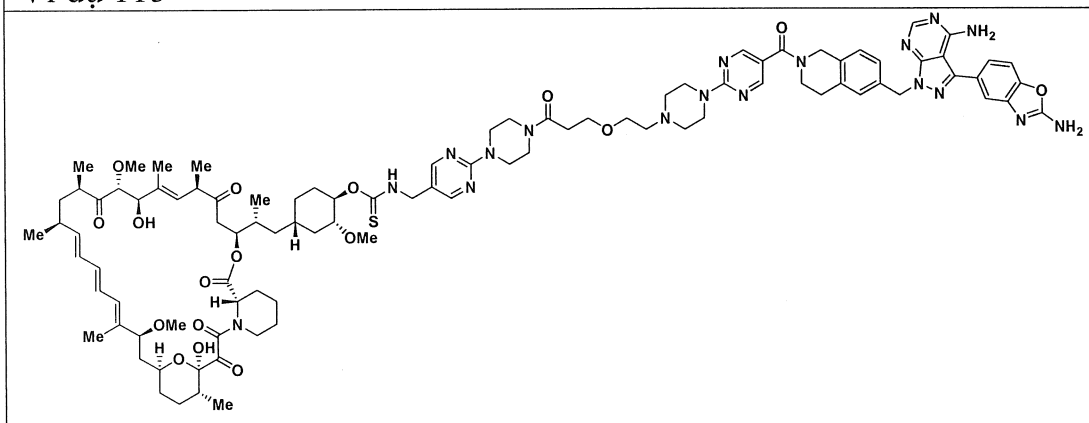
Ví dụ 113



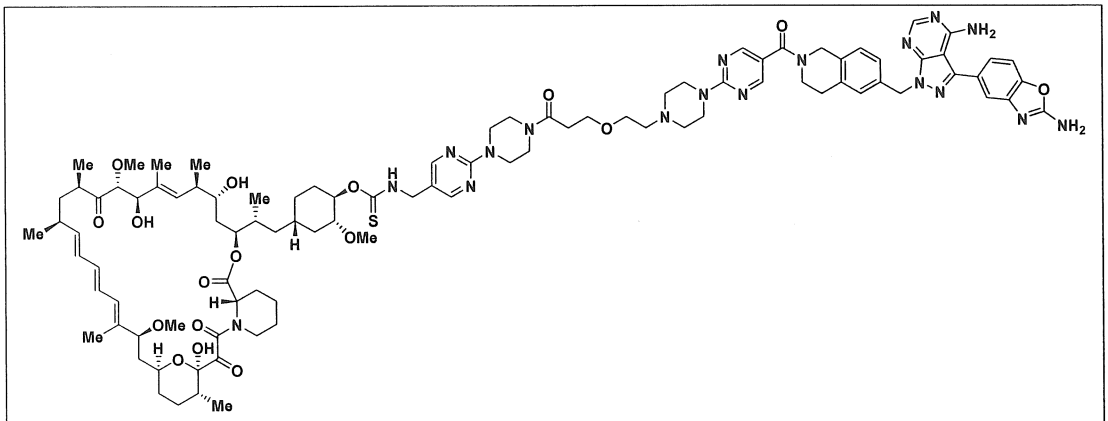
Ví dụ 114



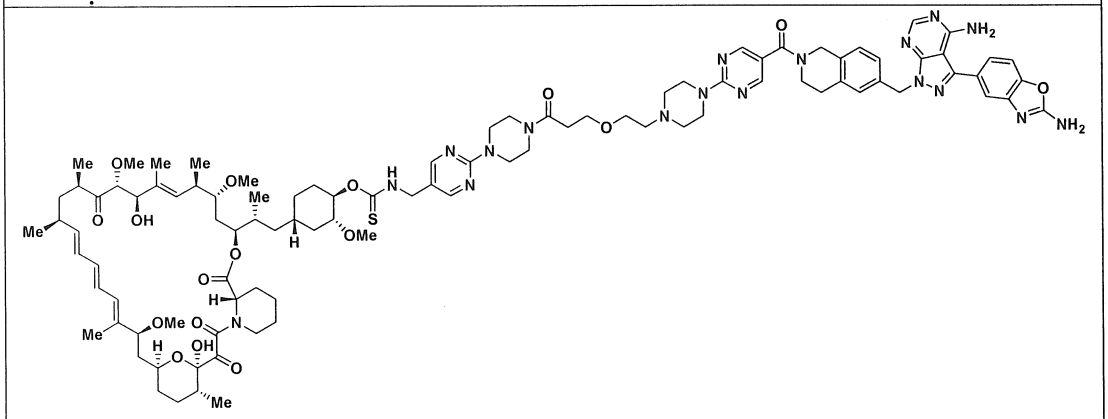
Ví dụ 115



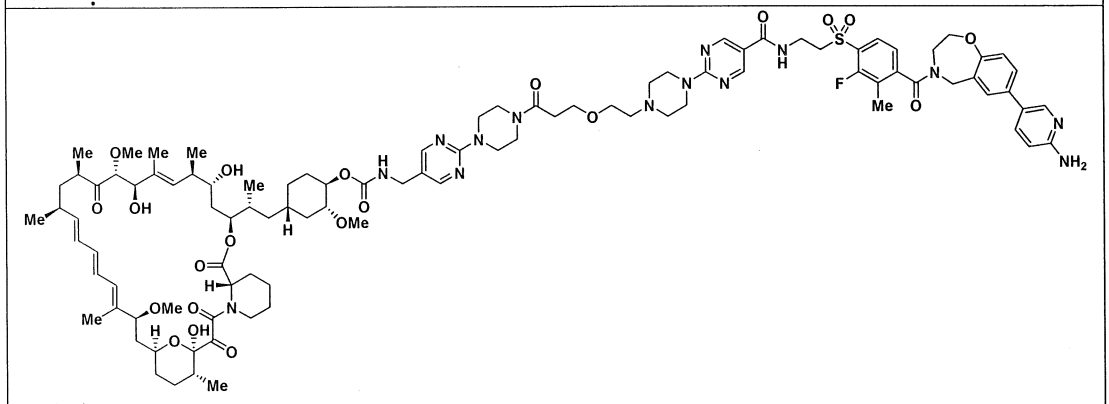
Ví dụ 116



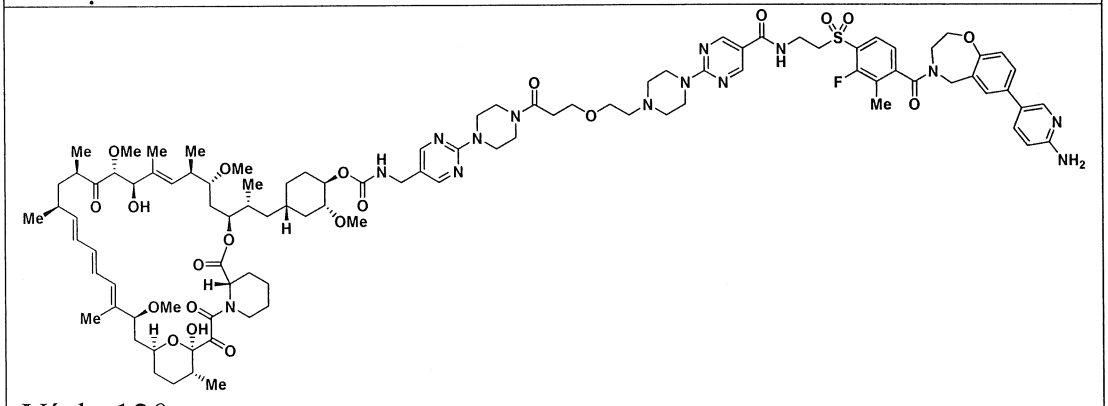
Ví dụ 117



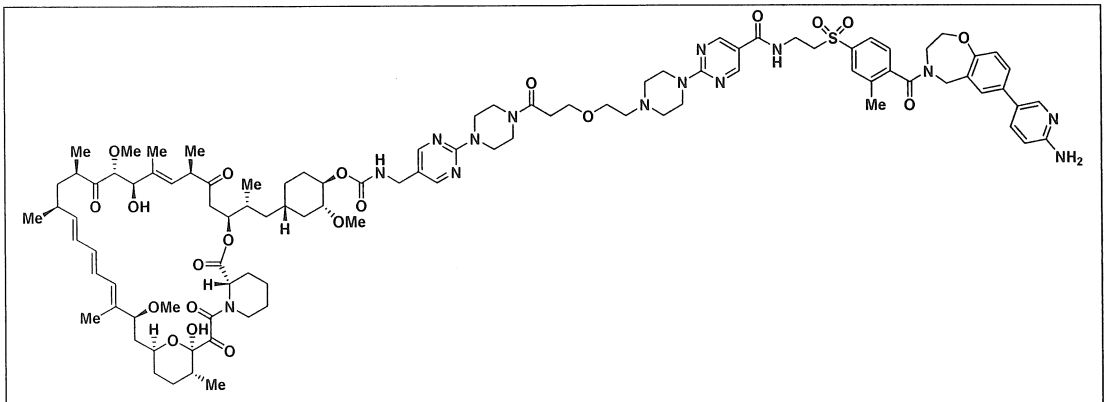
Ví dụ 118



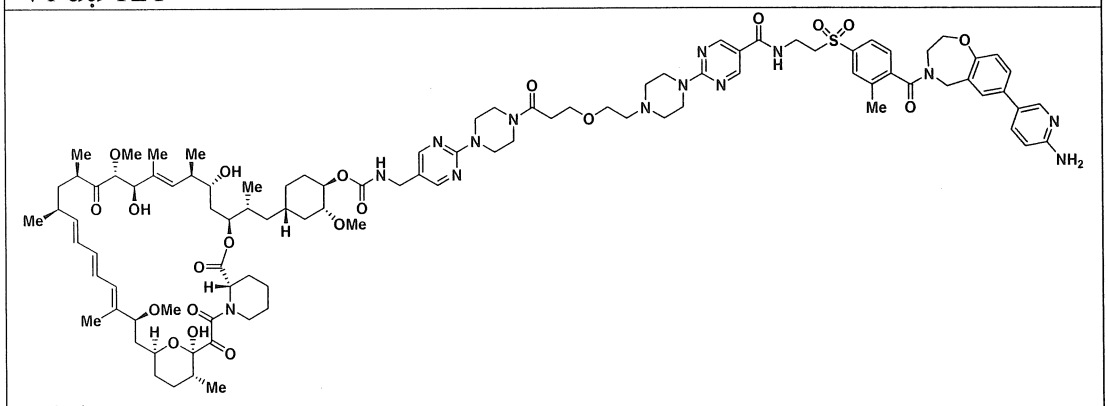
Ví dụ 119



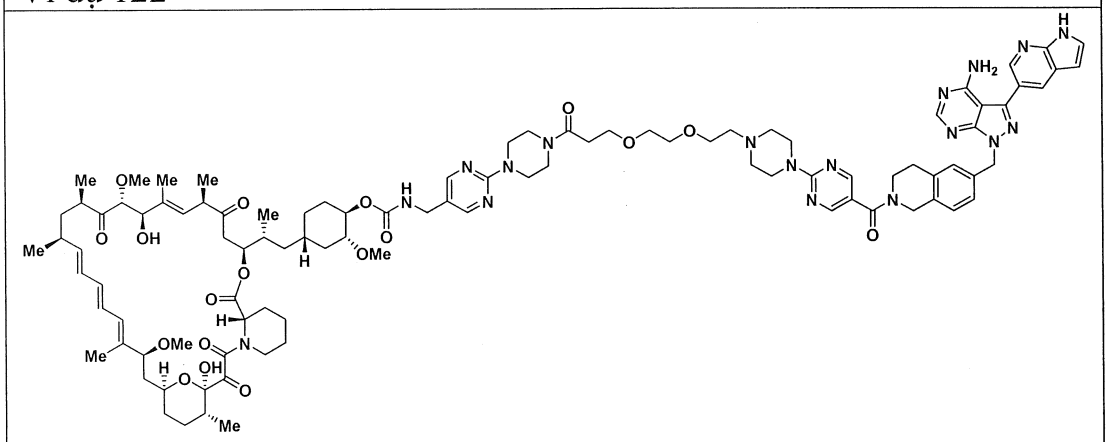
Ví dụ 120



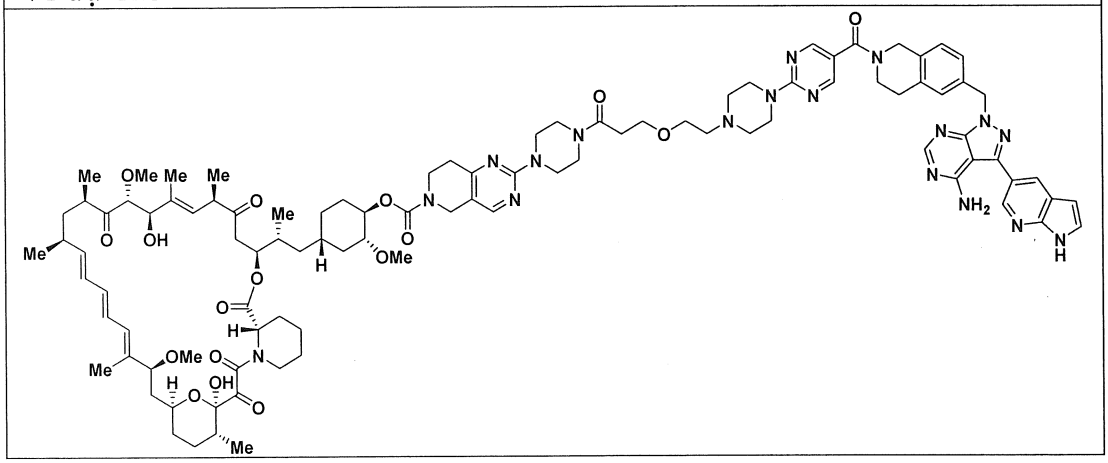
Ví dụ 121



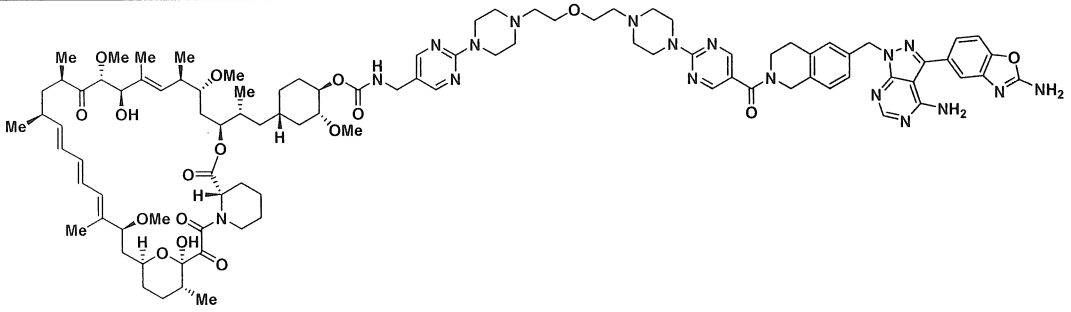
Ví dụ 122



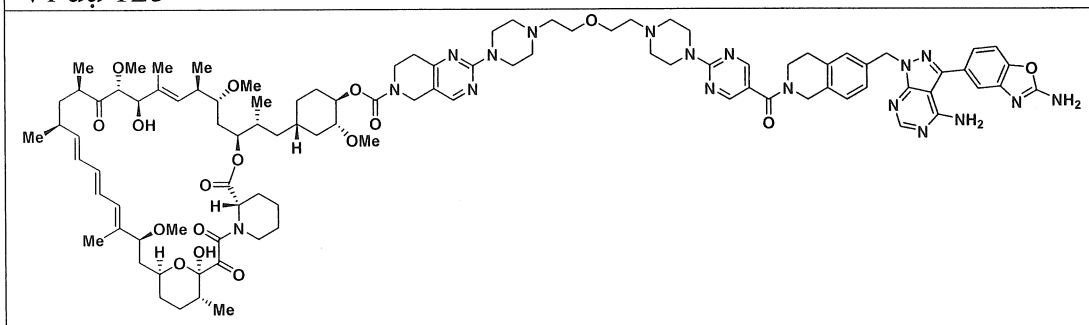
Ví dụ 123



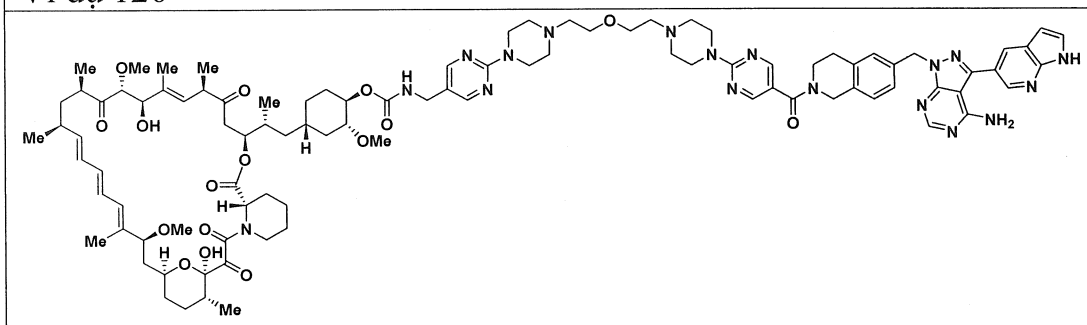
Ví dụ 124



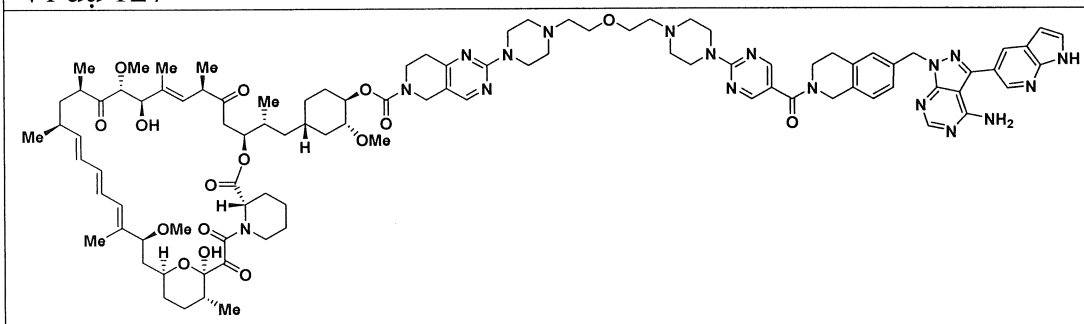
Ví dụ 125



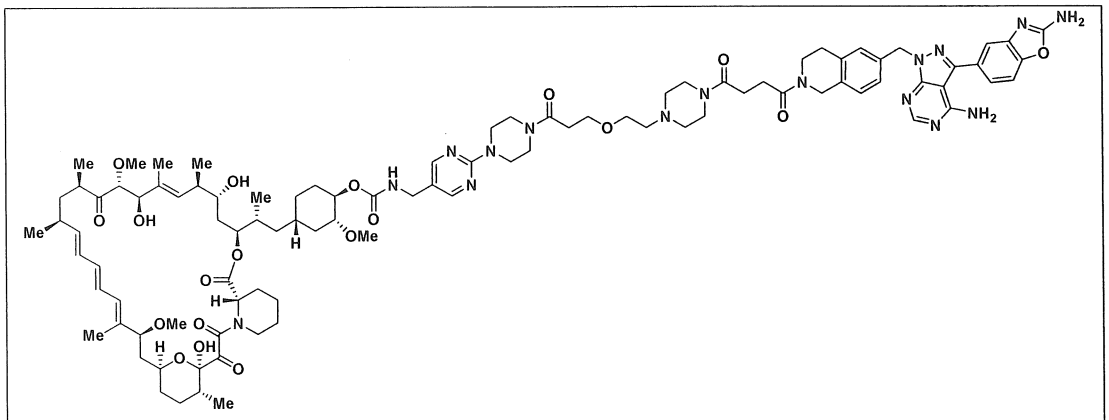
Ví dụ 126



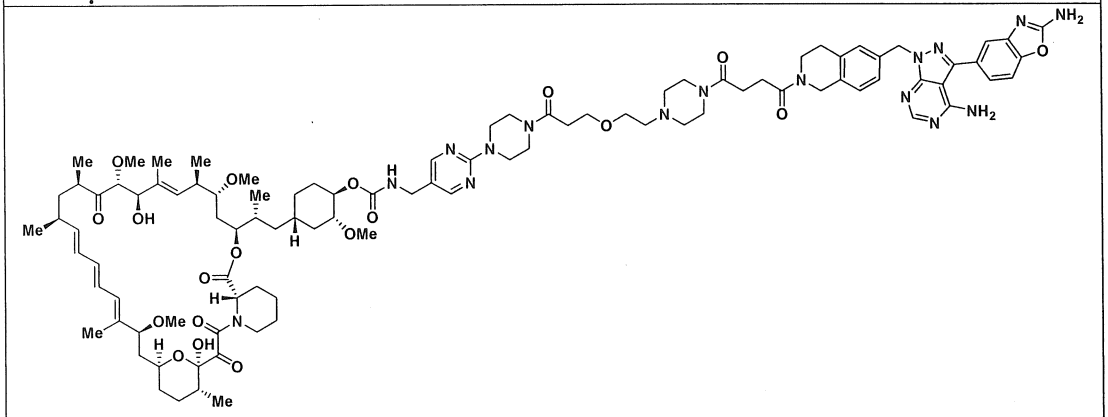
Ví dụ 127



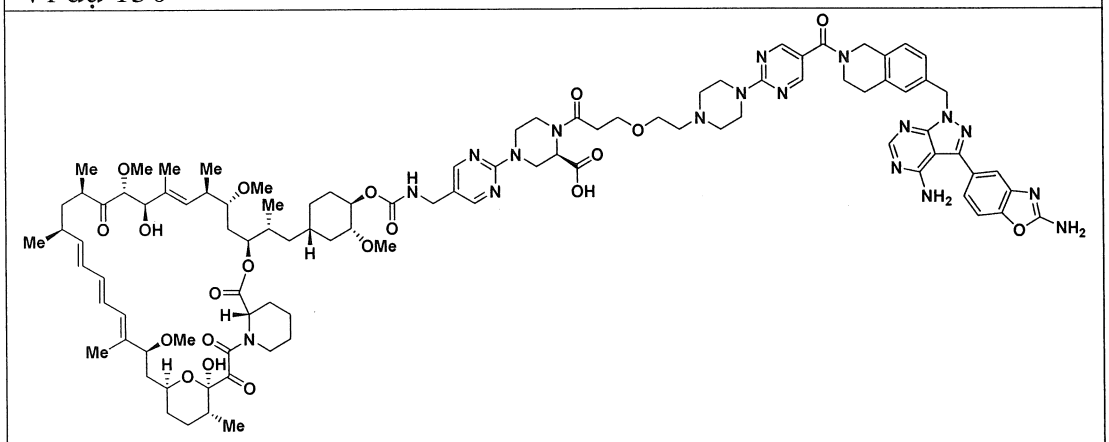
Ví dụ 128



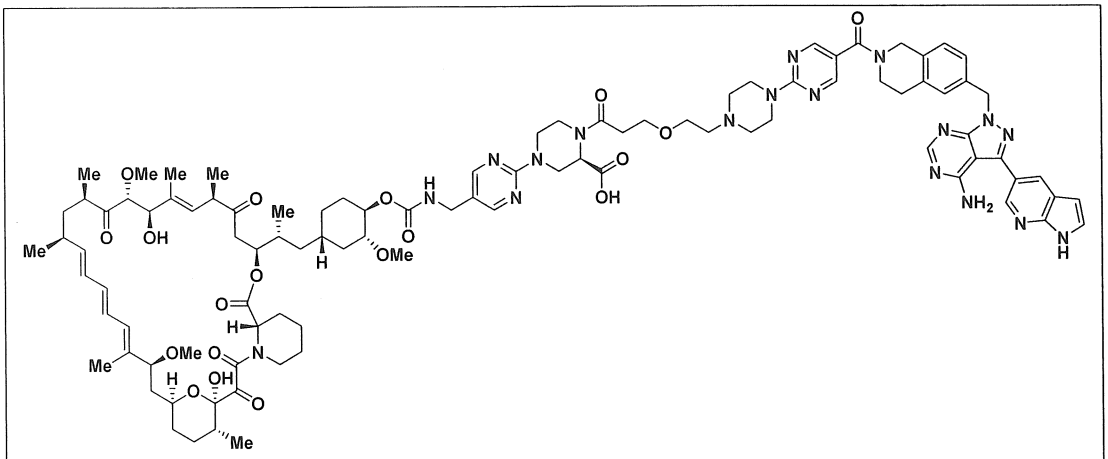
Ví dụ 129



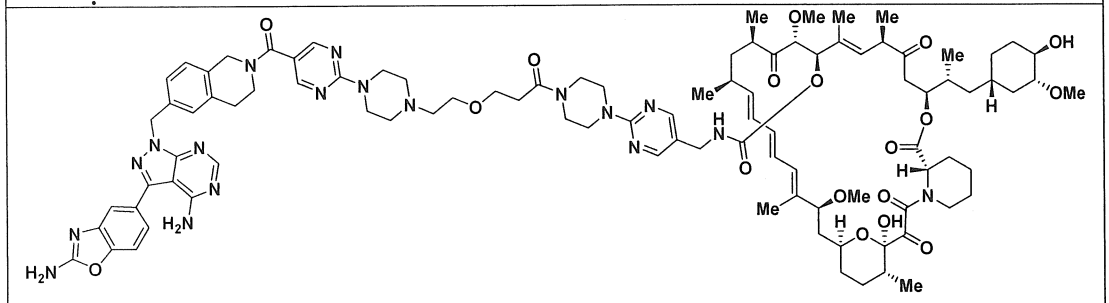
Ví dụ 130



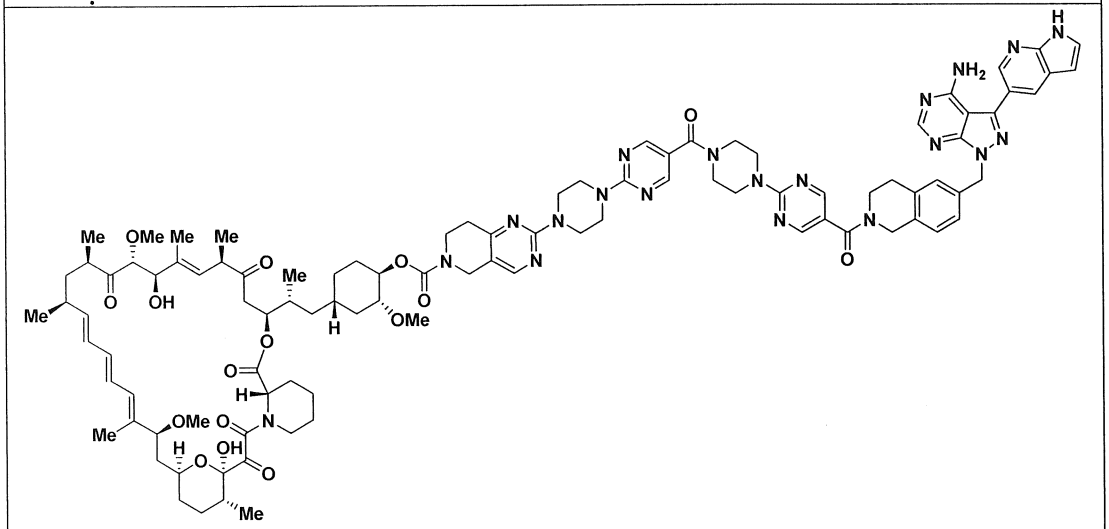
Ví dụ 131



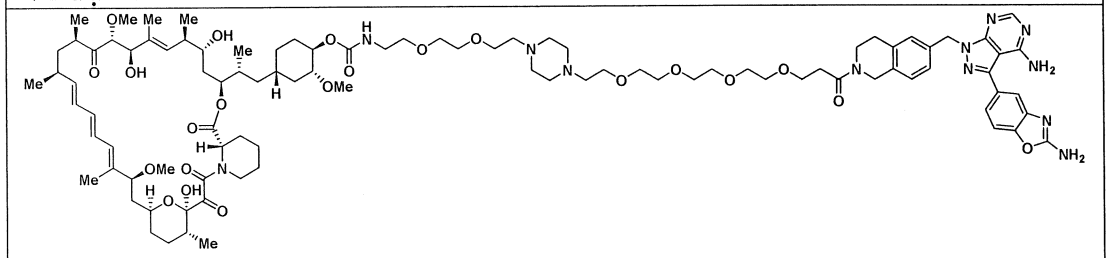
Ví dụ 132



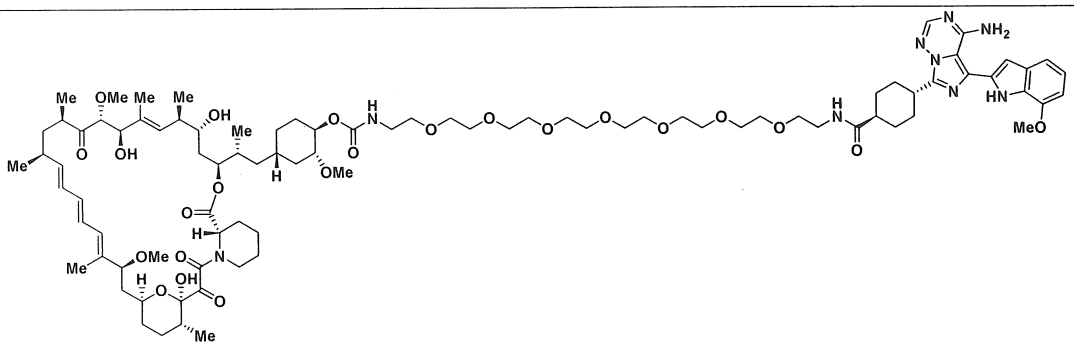
Ví dụ 133



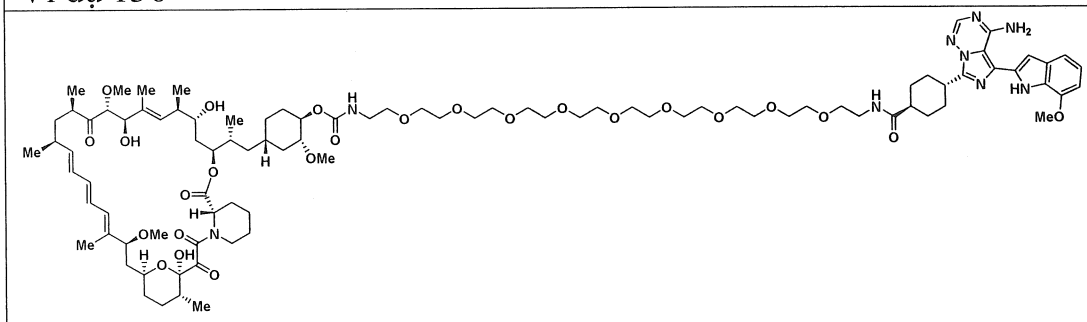
Ví dụ 134



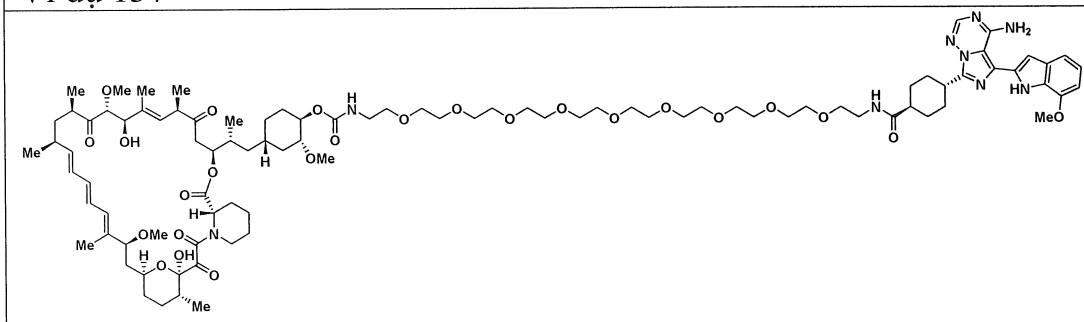
Ví dụ 135



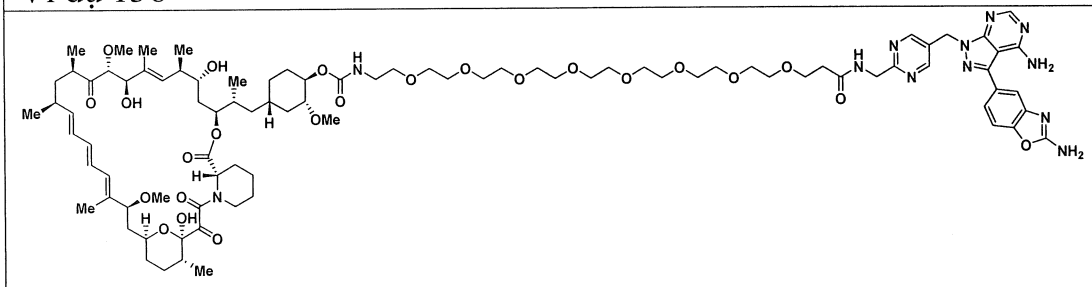
Ví dụ 136



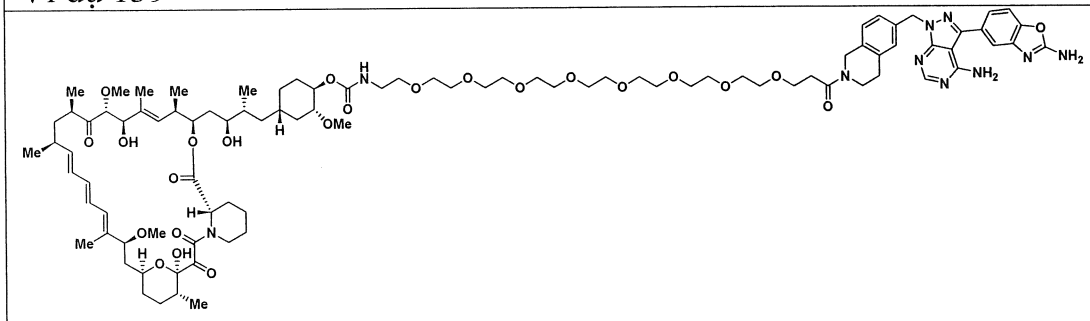
Ví dụ 137



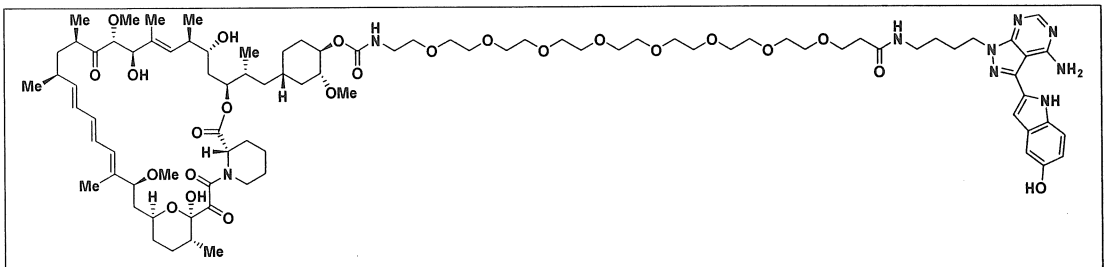
Ví dụ 138



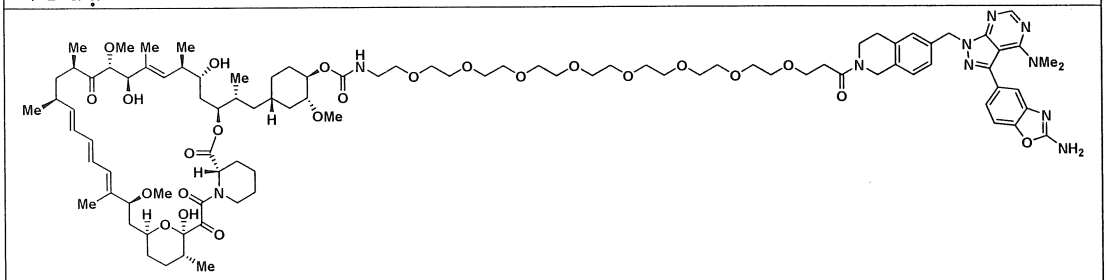
Ví dụ 139



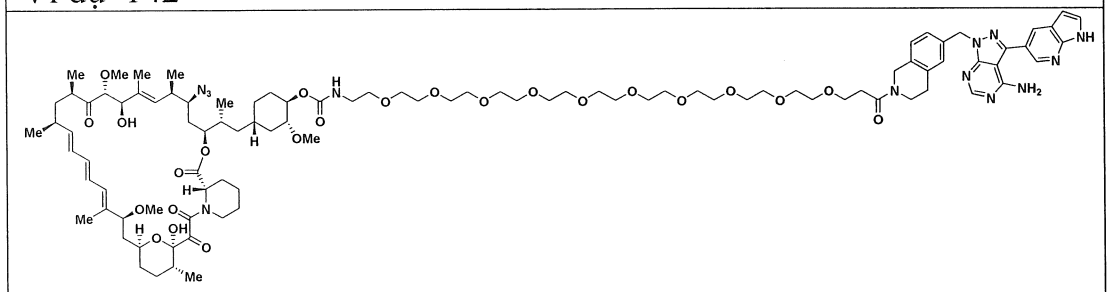
Ví dụ 140



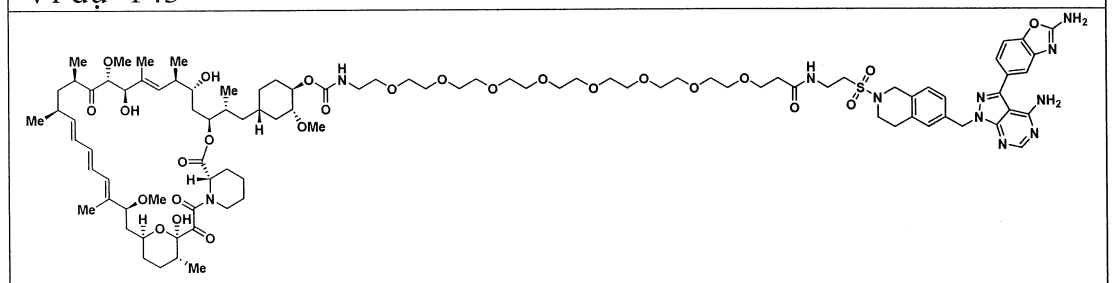
Ví dụ 141



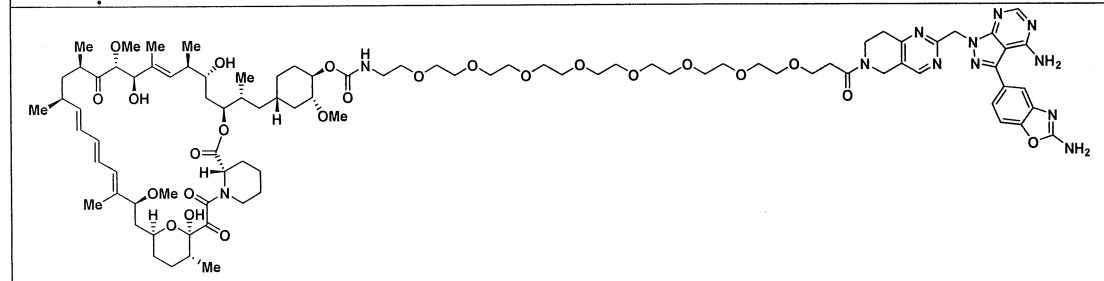
Ví dụ 142



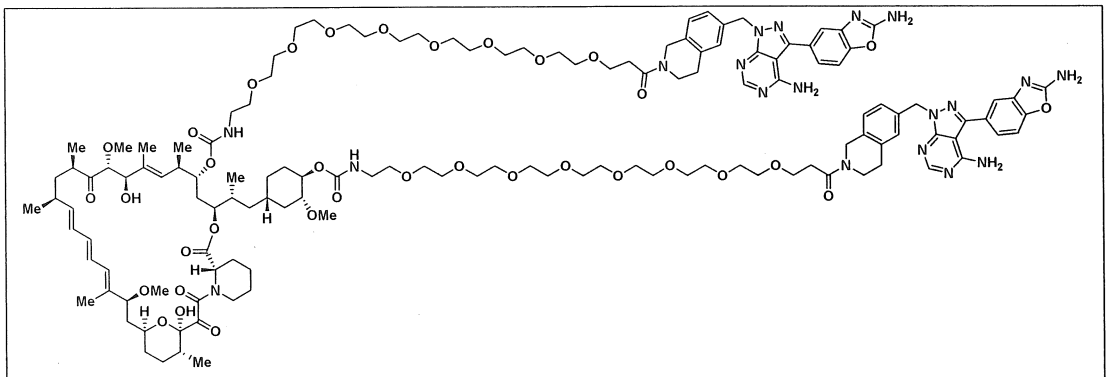
Ví dụ 143



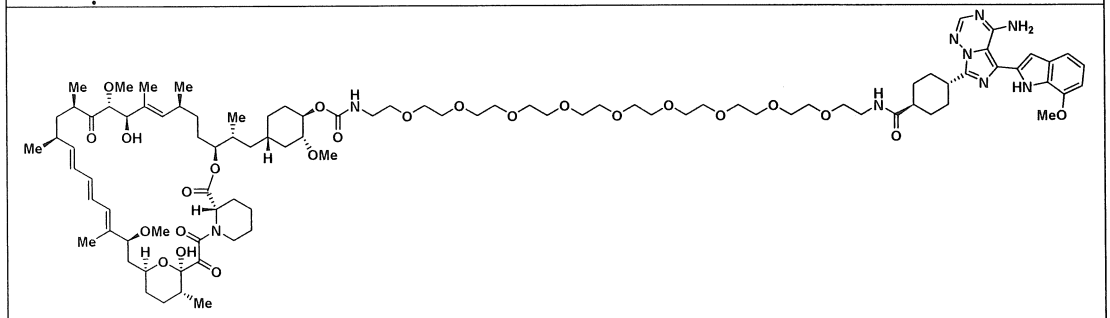
Ví dụ 144



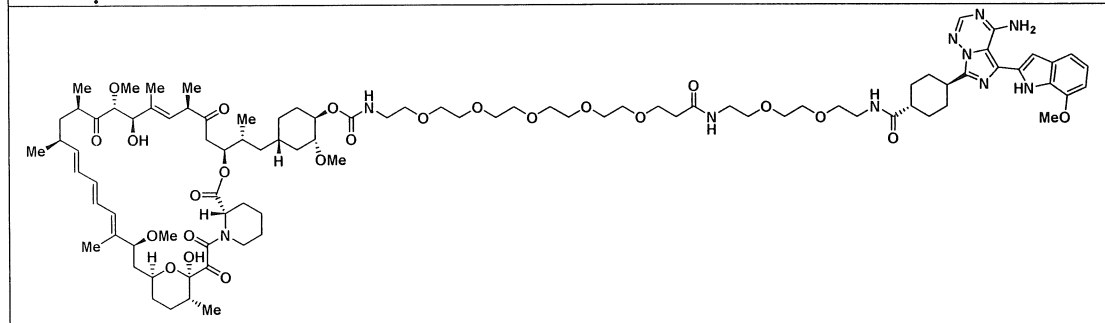
Ví dụ 145



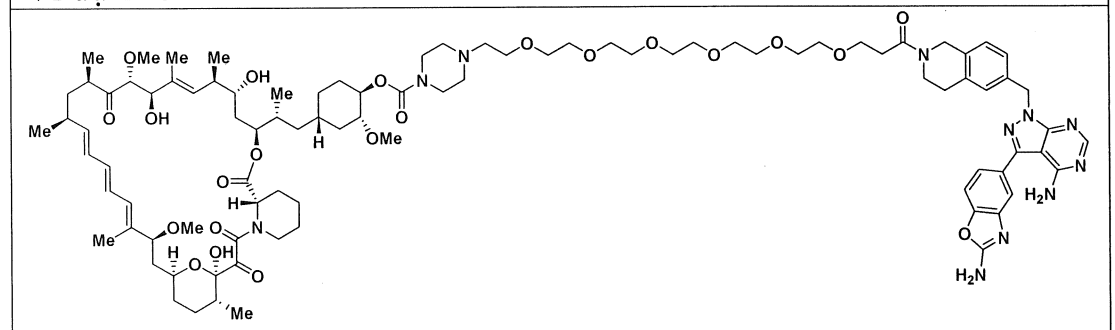
Ví dụ 146



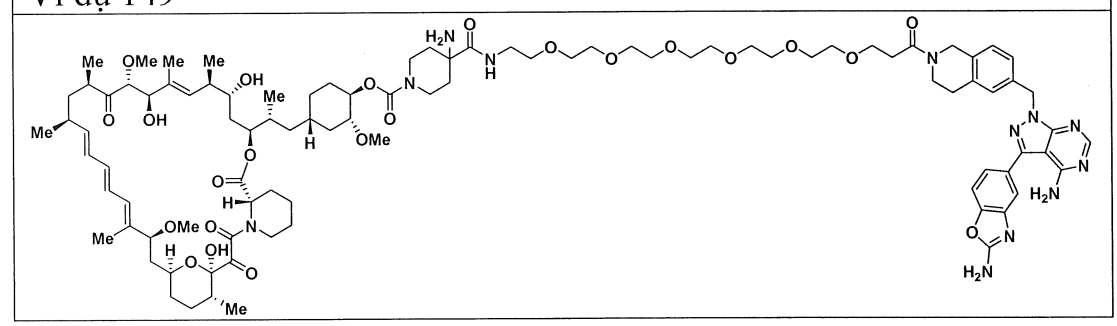
Ví dụ 147



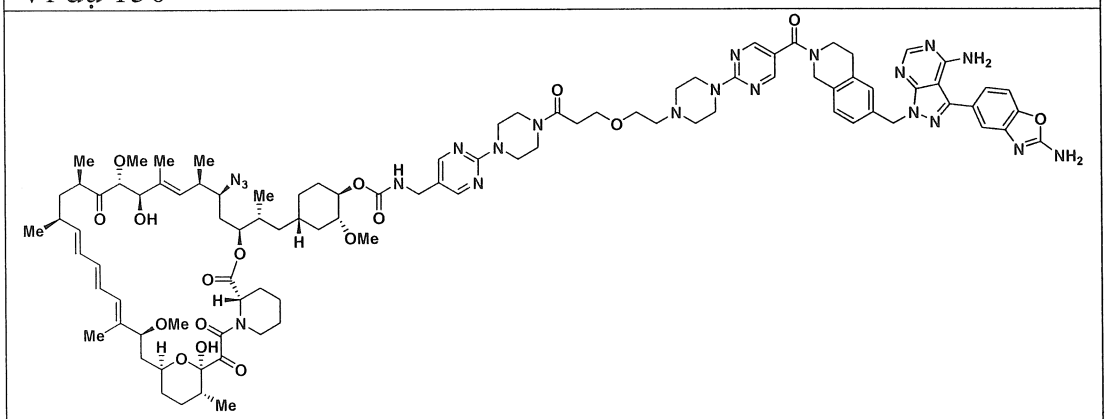
Ví dụ 148



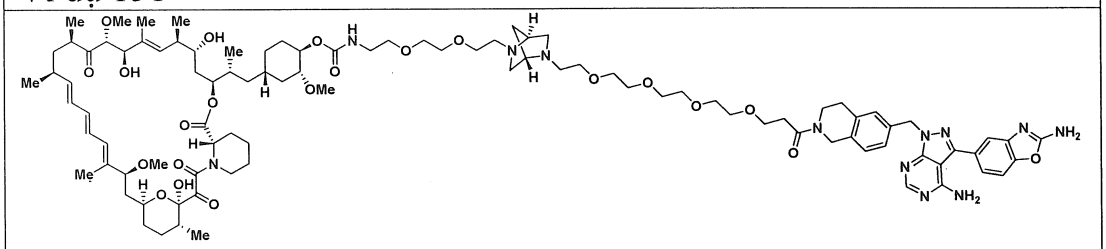
Ví dụ 149



Ví dụ 150



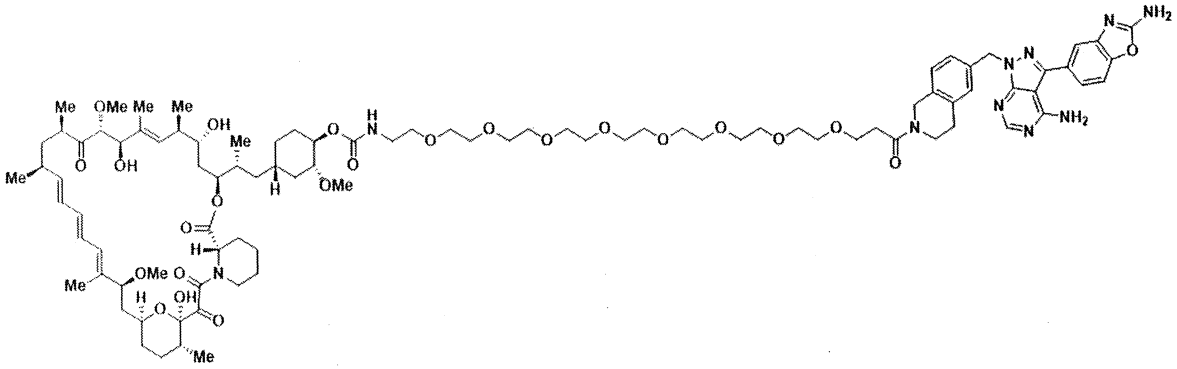
Ví dụ 151



Ví dụ 152

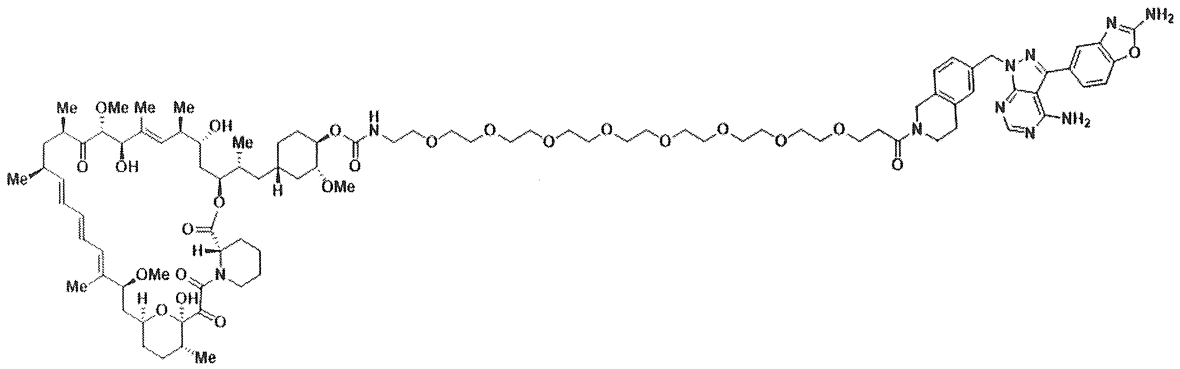
hoặc muối dược dụng, chất hỗn biến hoặc đồng phân lập thể của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, có công thức là



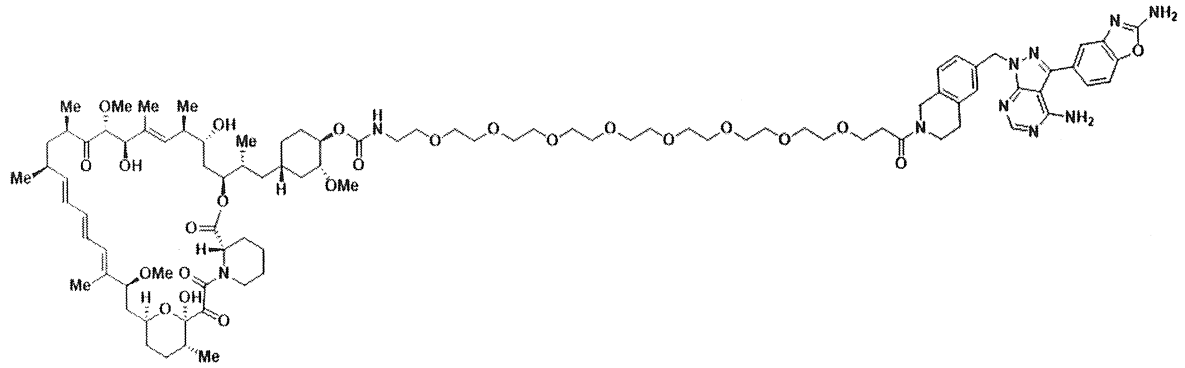
hoặc đồng phân lập thể của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, có công thức là



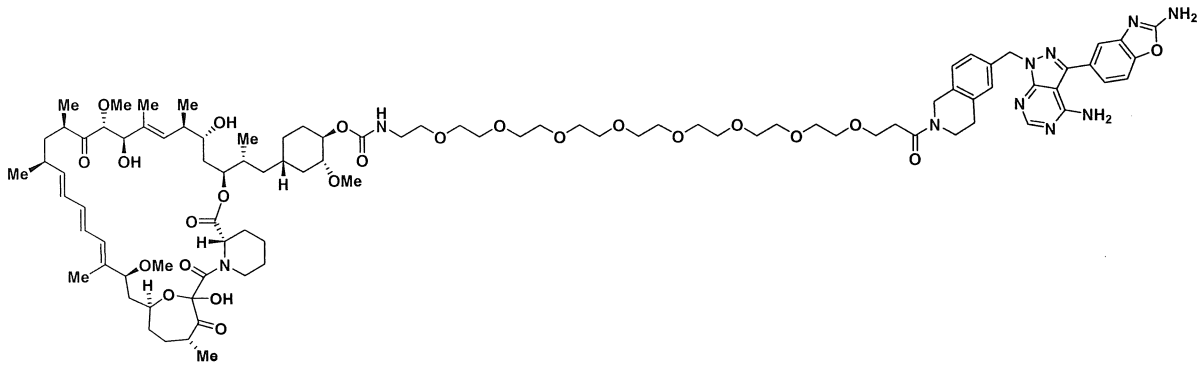
hoặc chất hỗn biến của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, có công thức là



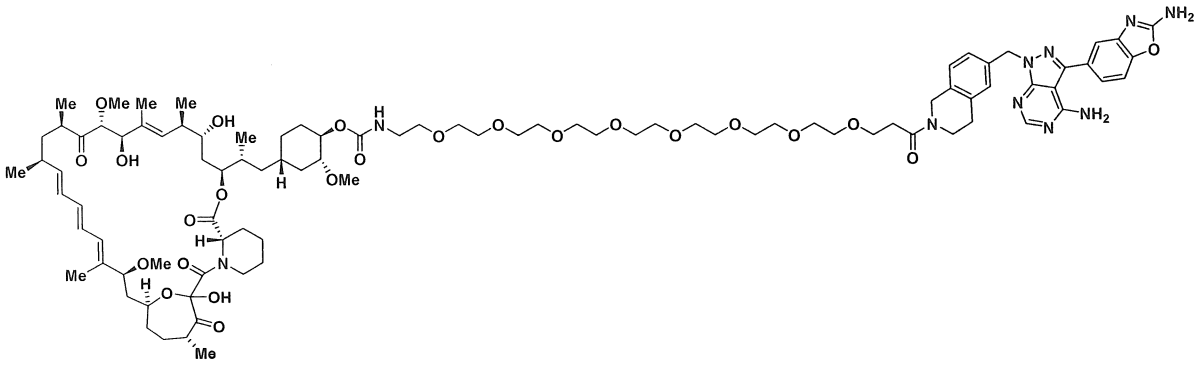
hoặc đồng phân oxepan của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1, có công thức là



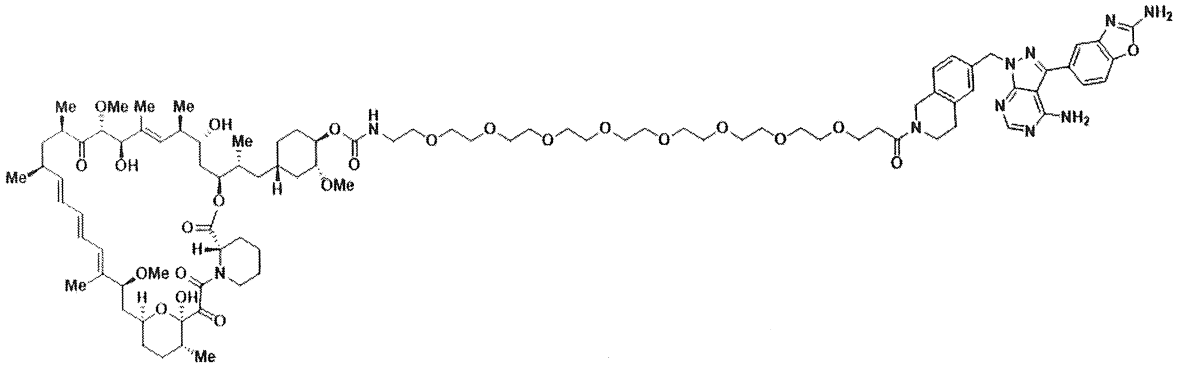
hoặc đồng phân lập thể của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 1, có công thức là

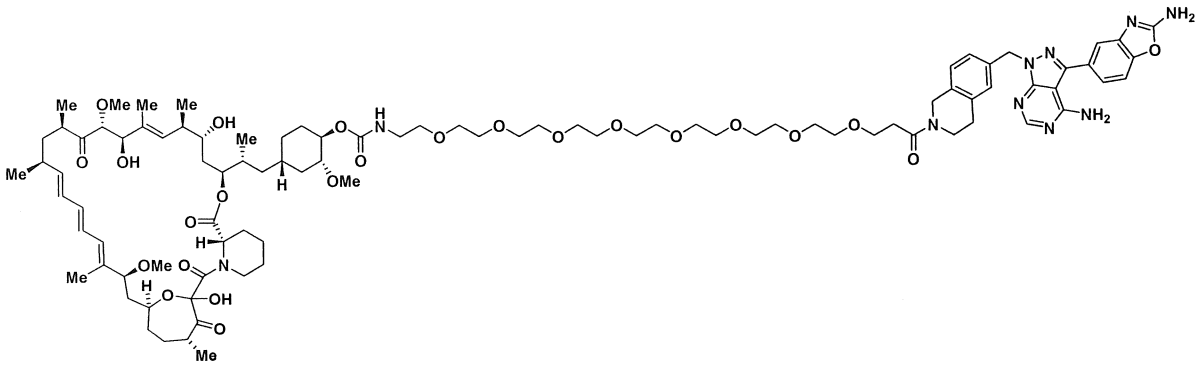


hoặc chất hỗn biến của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, có công thức là

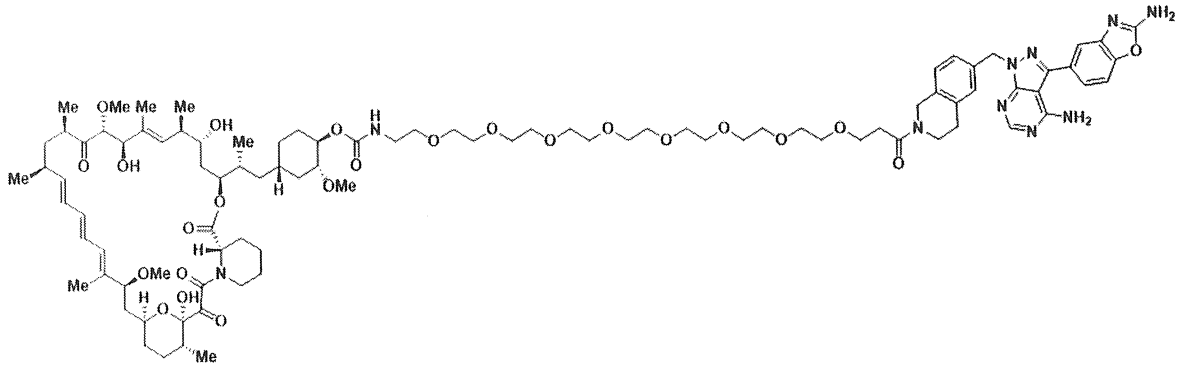


8. Hợp chất theo điểm 1, có công thức là



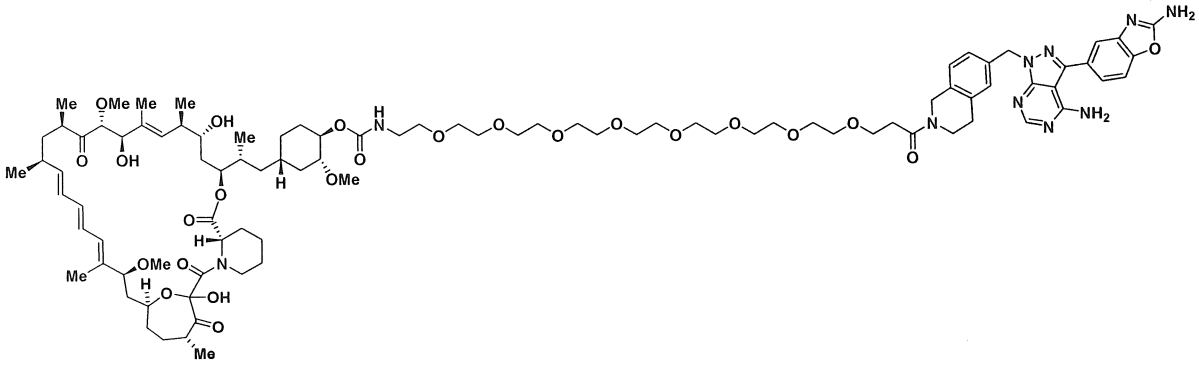
9. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng, chất hỗn biến hoặc đồng phân lập thể của chúng, và ít nhất một trong số chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

10. Dược phẩm theo điểm 9, chứa hỗn hợp của



hoặc đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của chúng

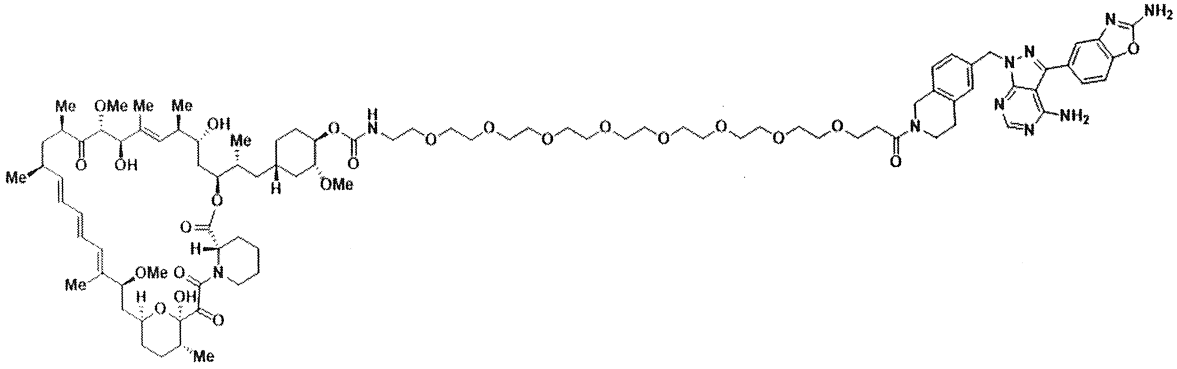
và



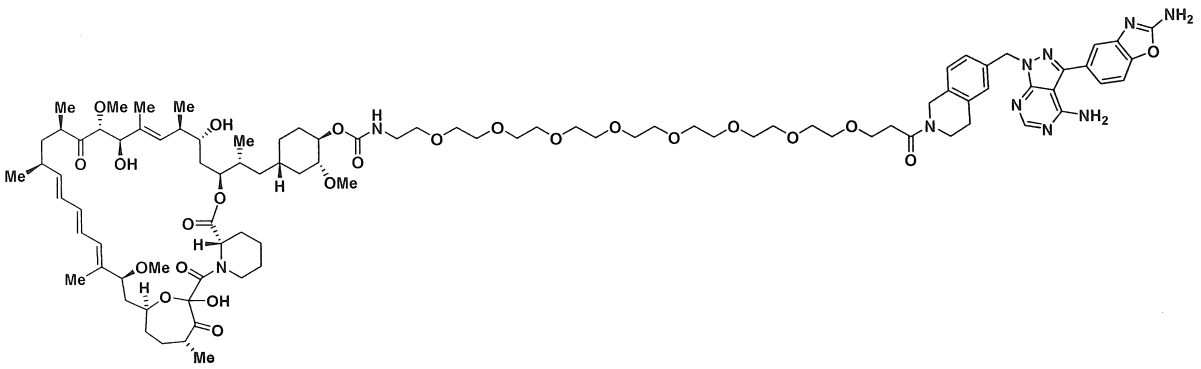
hoặc đồng phân lập thể hoặc chất hỗn biến của chúng.

11. Dược phẩm theo điểm 10, chứa tá dược dược dụng.

12. Dược phẩm theo điểm 9, chứa hỗn hợp của



và



13. Dược phẩm theo điểm 12, chứa tá dược dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Revolution Medicines, Inc.

<120> CHẤT TƯƠNG TỰ RAPAMYXIN LIÊN KẾT C40-, C28- VÀ C-32 LÀM CHẤT ỨC CHẾ MỤC TIÊU CỦA RAPAMYXIN Ở ĐỘNG VẬT CÓ VÚ (mTOR)

<130> REME-008/01WO 323913-2136

<150> US 62/836,036
<151> 2019-04-18

<150> US 62/752,874
<151> 2018-10-30

<150> US 62/665,435
<151> 2018-05-01

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2549
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 1

Met Leu Gly Thr Gly Pro Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala Thr Thr Ser
1 5 10 15

Ser Asn Val Ser Val Leu Gln Gln Phe Ala Ser Gly Leu Lys Ser Arg
20 25 30

Asn Glu Glu Thr Arg Ala Lys Ala Ala Lys Glu Leu Gln His Tyr Val
35 40 45

Thr Met Glu Leu Arg Glu Met Ser Gln Glu Glu Ser Thr Arg Phe Tyr
50 55 60

Asp Gln Leu Asn His His Ile Phe Glu Leu Val Ser Ser Ser Asp Ala
65 70 75 80

Asn Glu Arg Lys Gly Gly Ile Leu Ala Ile Ala Ser Leu Ile Gly Val
85 90 95

```
Glu Gly Gly Asn Ala Thr Arg Ile Gly Arg Phe Ala Asn Tyr Leu Arg
            100                 105                 110

Asn Leu Leu Pro Ser Asn Asp Pro Val Val Met Glu Met Ala Ser Lys
        115                 120                 125

Ala Ile Gly Arg Leu Ala Met Ala Gly Asp Thr Phe Thr Ala Glu Tyr
    130                 135                 140

Val Glu Phe Glu Val Lys Arg Ala Leu Glu Trp Leu Gly Ala Asp Arg
145                 150                 155                 160

Asn Glu Gly Arg Arg His Ala Ala Val Leu Val Leu Arg Glu Leu Ala
                165                 170                 175

Ile Ser Val Pro Thr Phe Phe Phe Gln Gln Val Gln Pro Phe Phe Asp
            180                 185                 190

Asn Ile Phe Val Ala Val Trp Asp Pro Lys Gln Ala Ile Arg Glu Gly
        195                 200                 205

Ala Val Ala Ala Leu Arg Ala Cys Leu Ile Leu Thr Thr Gln Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Lys Glu Met Gln Lys Pro Gln Trp Tyr Arg His Thr Phe Glu Glu
225                 230                 235                 240

Ala Glu Lys Gly Phe Asp Glu Thr Leu Ala Lys Glu Lys Gly Met Asn
                245                 250                 255

Arg Asp Asp Arg Ile His Gly Ala Leu Leu Ile Leu Asn Glu Leu Val
            260                 265                 270

Arg Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu Arg Leu Arg Glu Glu Met Glu Glu
        275                 280                 285

Ile Thr Gln Gln Gln Leu Val His Asp Lys Tyr Cys Lys Asp Leu Met
    290                 295                 300

Gly Phe Gly Thr Lys Pro Arg His Ile Thr Pro Phe Thr Ser Phe Gln
```

305 310 315 320

Ala Val Gln Pro Gln Gln Ser Asn Ala Leu Val Gly Leu Leu Gly Tyr
325 330 335

Ser Ser His Gln Gly Leu Met Gly Phe Gly Thr Ser Pro Ser Pro Ala
340 345 350

Lys Ser Thr Leu Val Glu Ser Arg Cys Cys Arg Asp Leu Met Glu Glu
355 360 365

Lys Phe Asp Gln Val Cys Gln Trp Val Leu Lys Cys Arg Asn Ser Lys
370 375 380

Asn Ser Leu Ile Gln Met Thr Ile Leu Asn Leu Leu Pro Arg Leu Ala
385 390 395 400

Ala Phe Arg Pro Ser Ala Phe Thr Asp Thr Gln Tyr Leu Gln Asp Thr
405 410 415

Met Asn His Val Leu Ser Cys Val Lys Lys Glu Lys Glu Arg Thr Ala
420 425 430

Ala Phe Gln Ala Leu Gly Leu Leu Ser Val Ala Val Arg Ser Glu Phe
435 440 445

Lys Val Tyr Leu Pro Arg Val Leu Asp Ile Ile Arg Ala Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Lys Asp Phe Ala His Lys Arg Gln Lys Ala Met Gln Val Asp Ala
465 470 475 480

Thr Val Phe Thr Cys Ile Ser Met Leu Ala Arg Ala Met Gly Pro Gly
485 490 495

Ile Gln Gln Asp Ile Lys Glu Leu Leu Glu Pro Met Leu Ala Val Gly
500 505 510

Leu Ser Pro Ala Leu Thr Ala Val Leu Tyr Asp Leu Ser Arg Gln Ile
515 520 525

```
Pro Gln Leu Lys Lys Asp Ile Gln Asp Gly Leu Leu Lys Met Leu Ser
    530                 535                 540

Leu Val Leu Met His Lys Pro Leu Arg His Pro Gly Met Pro Lys Gly
545                 550                 555                 560

Leu Ala His Gln Leu Ala Ser Pro Gly Leu Thr Thr Leu Pro Glu Ala
                565                 570                 575

Ser Asp Val Gly Ser Ile Thr Leu Ala Leu Arg Thr Leu Gly Ser Phe
            580                 585                 590

Glu Phe Glu Gly His Ser Leu Thr Gln Phe Val Arg His Cys Ala Asp
        595                 600                 605

His Phe Leu Asn Ser Glu His Lys Glu Ile Arg Met Glu Ala Ala Arg
    610                 615                 620

Thr Cys Ser Arg Leu Leu Thr Pro Ser Ile His Leu Ile Ser Gly His
625                 630                 635                 640

Ala His Val Val Ser Gln Thr Ala Val Gln Val Val Ala Asp Val Leu
                645                 650                 655

Ser Lys Leu Leu Val Val Gly Ile Thr Asp Pro Asp Pro Asp Ile Arg
            660                 665                 670

Tyr Cys Val Leu Ala Ser Leu Asp Glu Arg Phe Asp Ala His Leu Ala
        675                 680                 685

Gln Ala Glu Asn Leu Gln Ala Leu Phe Val Ala Leu Asn Asp Gln Val
    690                 695                 700

Phe Glu Ile Arg Glu Leu Ala Ile Cys Thr Val Gly Arg Leu Ser Ser
705                 710                 715                 720

Met Asn Pro Ala Phe Val Met Pro Phe Leu Arg Lys Met Leu Ile Gln
                725                 730                 735
```

```
Ile Leu Thr Glu Leu Glu His Ser Gly Ile Gly Arg Ile Lys Glu Gln
            740                 745                 750

Ser Ala Arg Met Leu Gly His Leu Val Ser Asn Ala Pro Arg Leu Ile
        755                 760                 765

Arg Pro Tyr Met Glu Pro Ile Leu Lys Ala Leu Ile Leu Lys Leu Lys
    770                 775                 780

Asp Pro Asp Pro Asp Pro Asn Pro Gly Val Ile Asn Asn Val Leu Ala
785                 790                 795                 800

Thr Ile Gly Glu Leu Ala Gln Val Ser Gly Leu Glu Met Arg Lys Trp
                805                 810                 815

Val Asp Glu Leu Phe Ile Ile Ile Met Asp Met Leu Gln Asp Ser Ser
            820                 825                 830

Leu Leu Ala Lys Arg Gln Val Ala Leu Trp Thr Leu Gly Gln Leu Val
        835                 840                 845

Ala Ser Thr Gly Tyr Val Val Glu Pro Tyr Arg Lys Tyr Pro Thr Leu
    850                 855                 860

Leu Glu Val Leu Leu Asn Phe Leu Lys Thr Glu Gln Asn Gln Gly Thr
865                 870                 875                 880

Arg Arg Glu Ala Ile Arg Val Leu Gly Leu Leu Gly Ala Leu Asp Pro
                885                 890                 895

Tyr Lys His Lys Val Asn Ile Gly Met Ile Asp Gln Ser Arg Asp Ala
            900                 905                 910

Ser Ala Val Ser Leu Ser Glu Ser Lys Ser Ser Gln Asp Ser Ser Asp
        915                 920                 925

Tyr Ser Thr Ser Glu Met Leu Val Asn Met Gly Asn Leu Pro Leu Asp
    930                 935                 940
```

```
Glu Phe Tyr Pro Ala Val Ser Met Val Ala Leu Met Arg Ile Phe Arg
945                 950                 955                 960

Asp Gln Ser Leu Ser His His His Thr Met Val Val Gln Ala Ile Thr
                965                 970                 975

Phe Ile Phe Lys Ser Leu Gly Leu Lys Cys Val Gln Phe Leu Pro Gln
            980                 985                 990

Val Met Pro Thr Phe Leu Asn Val  Ile Arg Val Cys Asp  Gly Ala Ile
        995                 1000                1005

Arg Glu  Phe Leu Phe Gln Gln  Leu Gly Met Leu Val  Ser Phe Val
    1010                1015                1020

Lys Ser  His Ile Arg Pro Tyr  Met Asp Glu Ile Val  Thr Leu Met
    1025                1030                1035

Arg Glu  Phe Trp Val Met Asn  Thr Ser Ile Gln Ser  Thr Ile Ile
    1040                1045                1050

Leu Leu  Ile Glu Gln Ile Val  Val Ala Leu Gly Gly  Glu Phe Lys
    1055                1060                1065

Leu Tyr  Leu Pro Gln Leu Ile  Pro His Met Leu Arg  Val Phe Met
    1070                1075                1080

His Asp  Asn Ser Pro Gly Arg  Ile Val Ser Ile Lys  Leu Leu Ala
    1085                1090                1095

Ala Ile  Gln Leu Phe Gly Ala  Asn Leu Asp Asp Tyr  Leu His Leu
    1100                1105                1110

Leu Leu  Pro Pro Ile Val Lys  Leu Phe Asp Ala Pro  Glu Ala Pro
    1115                1120                1125

Leu Pro  Ser Arg Lys Ala Ala  Leu Glu Thr Val Asp  Arg Leu Thr
    1130                1135                1140

Glu Ser  Leu Asp Phe Thr Asp  Tyr Ala Ser Arg Ile  Ile His Pro
```

1145 1150 1155

Ile Val Arg Thr Leu Asp Gln Ser Pro Glu Leu Arg Ser Thr Ala
1160 1165 1170

Met Asp Thr Leu Ser Ser Leu Val Phe Gln Leu Gly Lys Lys Tyr
1175 1180 1185

Gln Ile Phe Ile Pro Met Val Asn Lys Val Leu Val Arg His Arg
1190 1195 1200

Ile Asn His Gln Arg Tyr Asp Val Leu Ile Cys Arg Ile Val Lys
1205 1210 1215

Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Glu Glu Glu Asp Pro Leu Ile Tyr Gln
1220 1225 1230

His Arg Met Leu Arg Ser Gly Gln Gly Asp Ala Leu Ala Ser Gly
1235 1240 1245

Pro Val Glu Thr Gly Pro Met Lys Lys Leu His Val Ser Thr Ile
1250 1255 1260

Asn Leu Gln Lys Ala Trp Gly Ala Ala Arg Arg Val Ser Lys Asp
1265 1270 1275

Asp Trp Leu Glu Trp Leu Arg Arg Leu Ser Leu Glu Leu Leu Lys
1280 1285 1290

Asp Ser Ser Ser Pro Ser Leu Arg Ser Cys Trp Ala Leu Ala Gln
1295 1300 1305

Ala Tyr Asn Pro Met Ala Arg Asp Leu Phe Asn Ala Ala Phe Val
1310 1315 1320

Ser Cys Trp Ser Glu Leu Asn Glu Asp Gln Gln Asp Glu Leu Ile
1325 1330 1335

Arg Ser Ile Glu Leu Ala Leu Thr Ser Gln Asp Ile Ala Glu Val
1340 1345 1350

```
Thr Gln  Thr Leu Leu Asn Leu  Ala Glu Phe Met Glu  His Ser Asp
    1355                1360                1365

Lys Gly  Pro Leu Pro Leu Arg  Asp Asp Asn Gly Ile  Val Leu Leu
    1370                1375                1380

Gly Glu  Arg Ala Ala Lys Cys  Arg Ala Tyr Ala Lys  Ala Leu His
    1385                1390                1395

Tyr Lys  Glu Leu Glu Phe Gln  Lys Gly Pro Thr Pro  Ala Ile Leu
    1400                1405                1410

Glu Ser  Leu Ile Ser Ile Asn  Asn Lys Leu Gln Gln  Pro Glu Ala
    1415                1420                1425

Ala Ala  Gly Val Leu Glu Tyr  Ala Met Lys His Phe  Gly Glu Leu
    1430                1435                1440

Glu Ile  Gln Ala Thr Trp Tyr  Glu Lys Leu His Glu  Trp Glu Asp
    1445                1450                1455

Ala Leu  Val Ala Tyr Asp Lys  Lys Met Asp Thr Asn  Lys Asp Asp
    1460                1465                1470

Pro Glu  Leu Met Leu Gly Arg  Met Arg Cys Leu Glu  Ala Leu Gly
    1475                1480                1485

Glu Trp  Gly Gln Leu His Gln  Gln Cys Cys Glu Lys  Trp Thr Leu
    1490                1495                1500

Val Asn  Asp Glu Thr Gln Ala  Lys Met Ala Arg Met  Ala Ala Ala
    1505                1510                1515

Ala Ala  Trp Gly Leu Gly Gln  Trp Asp Ser Met Glu  Glu Tyr Thr
    1520                1525                1530

Cys Met  Ile Pro Arg Asp Thr  His Asp Gly Ala Phe  Tyr Arg Ala
    1535                1540                1545
```

```
Val Leu  Ala Leu His Gln Asp  Leu Phe Ser Leu Ala  Gln Gln Cys
    1550                 1555                 1560

Ile Asp  Lys Ala Arg Asp Leu  Leu Asp Ala Glu Leu  Thr Ala Met
    1565                 1570                 1575

Ala Gly  Glu Ser Tyr Ser Arg  Ala Tyr Gly Ala Met  Val Ser Cys
    1580                 1585                 1590

His Met  Leu Ser Glu Leu Glu  Glu Val Ile Gln Tyr  Lys Leu Val
    1595                 1600                 1605

Pro Glu  Arg Arg Glu Ile Ile  Arg Gln Ile Trp Trp  Glu Arg Leu
    1610                 1615                 1620

Gln Gly  Cys Gln Arg Ile Val  Glu Asp Trp Gln Lys  Ile Leu Met
    1625                 1630                 1635

Val Arg  Ser Leu Val Val Ser  Pro His Glu Asp Met  Arg Thr Trp
    1640                 1645                 1650

Leu Lys  Tyr Ala Ser Leu Cys  Gly Lys Ser Gly Arg  Leu Ala Leu
    1655                 1660                 1665

Ala His  Lys Thr Leu Val Leu  Leu Leu Gly Val Asp  Pro Ser Arg
    1670                 1675                 1680

Gln Leu  Asp His Pro Leu Pro  Thr Val His Pro Gln  Val Thr Tyr
    1685                 1690                 1695

Ala Tyr  Met Lys Asn Met Trp  Lys Ser Ala Arg Lys  Ile Asp Ala
    1700                 1705                 1710

Phe Gln  His Met Gln His Phe  Val Gln Thr Met Gln  Gln Gln Ala
    1715                 1720                 1725

Gln His  Ala Ile Ala Thr Glu  Asp Gln Gln His Lys  Gln Glu Leu
    1730                 1735                 1740
```

His Lys Leu Met Ala Arg Cys Phe Leu Lys Leu Gly Glu Trp Gln
1745 1750 1755

Leu Asn Leu Gln Gly Ile Asn Glu Ser Thr Ile Pro Lys Val Leu
1760 1765 1770

Gln Tyr Tyr Ser Ala Ala Thr Glu His Asp Arg Ser Trp Tyr Lys
1775 1780 1785

Ala Trp His Ala Trp Ala Val Met Asn Phe Glu Ala Val Leu His
1790 1795 1800

Tyr Lys His Gln Asn Gln Ala Arg Asp Glu Lys Lys Lys Leu Arg
1805 1810 1815

His Ala Ser Gly Ala Asn Ile Thr Asn Ala Thr Thr Ala Ala Thr
1820 1825 1830

Thr Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Ser Thr Glu Gly Ser Asn
1835 1840 1845

Ser Glu Ser Glu Ala Glu Ser Thr Glu Asn Ser Pro Thr Pro Ser
1850 1855 1860

Pro Leu Gln Lys Lys Val Thr Glu Asp Leu Ser Lys Thr Leu Leu
1865 1870 1875

Met Tyr Thr Val Pro Ala Val Gln Gly Phe Phe Arg Ser Ile Ser
1880 1885 1890

Leu Ser Arg Gly Asn Asn Leu Gln Asp Thr Leu Arg Val Leu Thr
1895 1900 1905

Leu Trp Phe Asp Tyr Gly His Trp Pro Asp Val Asn Glu Ala Leu
1910 1915 1920

Val Glu Gly Val Lys Ala Ile Gln Ile Asp Thr Trp Leu Gln Val
1925 1930 1935

Ile Pro Gln Leu Ile Ala Arg Ile Asp Thr Pro Arg Pro Leu Val

1940 1945 1950

Gly Arg Leu Ile His Gln Leu Leu Thr Asp Ile Gly Arg Tyr His
1955 1960 1965

Pro Gln Ala Leu Ile Tyr Pro Leu Thr Val Ala Ser Lys Ser Thr
1970 1975 1980

Thr Thr Ala Arg His Asn Ala Ala Asn Lys Ile Leu Lys Asn Met
1985 1990 1995

Cys Glu His Ser Asn Thr Leu Val Gln Gln Ala Met Met Val Ser
2000 2005 2010

Glu Glu Leu Ile Arg Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His
2015 2020 2025

Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn
2030 2035 2040

Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
2045 2050 2055

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala
2060 2065 2070

Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr
2075 2080 2085

Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu
2090 2095 2100

Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Gln Leu Pro Gln Leu
2105 2110 2115

Thr Ser Leu Glu Leu Gln Tyr Val Ser Pro Lys Leu Leu Met Cys
2120 2125 2130

Arg Asp Leu Glu Leu Ala Val Pro Gly Thr Tyr Asp Pro Asn Gln
2135 2140 2145

```
Pro Ile  Ile Arg Ile Gln Ser  Ile Ala Pro Ser Leu  Gln Val Ile
    2150                2155                2160

Thr Ser  Lys Gln Arg Pro Arg  Lys Leu Thr Leu Met  Gly Ser Asn
    2165                2170                2175

Gly His  Glu Phe Val Phe Leu  Leu Lys Gly His Glu  Asp Leu Arg
    2180                2185                2190

Gln Asp  Glu Arg Val Met Gln  Leu Phe Gly Leu Val  Asn Thr Leu
    2195                2200                2205

Leu Ala  Asn Asp Pro Thr Ser  Leu Arg Lys Asn Leu  Ser Ile Gln
    2210                2215                2220

Arg Tyr  Ala Val Ile Pro Leu  Ser Thr Asn Ser Gly  Leu Ile Gly
    2225                2230                2235

Trp Val  Pro His Cys Asp Thr  Leu His Ala Leu Ile  Arg Asp Tyr
    2240                2245                2250

Arg Glu  Lys Lys Lys Ile Leu  Leu Asn Ile Glu His  Arg Ile Met
    2255                2260                2265

Leu Arg  Met Ala Pro Asp Tyr  Asp His Leu Thr Leu  Met Gln Lys
    2270                2275                2280

Val Glu  Val Phe Glu His Ala  Val Asn Asn Thr Ala  Gly Asp Asp
    2285                2290                2295

Leu Ala  Lys Leu Leu Trp Leu  Lys Ser Pro Ser Ser  Glu Val Trp
    2300                2305                2310

Phe Asp  Arg Arg Thr Asn Tyr  Thr Arg Ser Leu Ala  Val Met Ser
    2315                2320                2325

Met Val  Gly Tyr Ile Leu Gly  Leu Gly Asp Arg His  Pro Ser Asn
    2330                2335                2340
```

```
Leu Met  Leu Asp Arg Leu Ser  Gly Lys Ile Leu His  Ile Asp Phe
    2345                2350                2355

Gly Asp  Cys Phe Glu Val Ala  Met Thr Arg Glu Lys  Phe Pro Glu
    2360                2365                2370

Lys Ile  Pro Phe Arg Leu Thr  Arg Met Leu Thr Asn  Ala Met Glu
    2375                2380                2385

Val Thr  Gly Leu Asp Gly Asn  Tyr Arg Ile Thr Cys  His Thr Val
    2390                2395                2400

Met Glu  Val Leu Arg Glu His  Lys Asp Ser Val Met  Ala Val Leu
    2405                2410                2415

Glu Ala  Phe Val Tyr Asp Pro  Leu Leu Asn Trp Arg  Leu Met Asp
    2420                2425                2430

Thr Asn  Thr Lys Gly Asn Lys  Arg Ser Arg Thr Arg  Thr Asp Ser
    2435                2440                2445

Tyr Ser  Ala Gly Gln Ser Val  Glu Ile Leu Asp Gly  Val Glu Leu
    2450                2455                2460

Gly Glu  Pro Ala His Lys Lys  Thr Gly Thr Thr Val  Pro Glu Ser
    2465                2470                2475

Ile His  Ser Phe Ile Gly Asp  Gly Leu Val Lys Pro  Glu Ala Leu
    2480                2485                2490

Asn Lys  Lys Ala Ile Gln Ile  Ile Asn Arg Val Arg  Asp Lys Leu
    2495                2500                2505

Thr Gly  Arg Asp Phe Ser His  Asp Asp Thr Leu Asp  Val Pro Thr
    2510                2515                2520

Gln Val  Glu Leu Leu Ile Lys  Gln Ala Thr Ser His  Glu Asn Leu
    2525                2530                2535
```

Cys Gln Cys Tyr Ile Gly Trp Cys Pro Phe Trp
2540 2545

<210> 2
<211> 8733
<212> ADN
<213> Người hiện đại

<400> 2
gctcccggct tagaggacag cggggaaggc gggcggtggg gcaggggggcc tgaagcggcg 60

gtaccggtgc tggcggcggc agctgaggcc ttggccgaag ccgcgcgaac ctcagggcaa 120

gatgcttgga accggacctg ccgccgccac caccgctgcc accacatcta gcaatgtgag 180

cgtcctgcag cagtttgcca gtggcctaaa gagccggaat gaggaaacca gggccaaagc 240

cgccaaggag ctccagcact atgtcaccat ggaactccga gagatgagtc aagaggagtc 300

tactcgcttc tatgaccaac tgaaccatca cattttgaa ttggtttcca gctcagatgc 360

caatgagagg aaaggtggca tcttggccat agctagcctc ataggagtgg aaggtgggaa 420

tgccacccga attggcagat ttgccaacta tcttcggaac ctcctcccct ccaatgaccc 480

agttgtcatg gaaatggcat ccaaggccat tggccgtctt gccatggcag gggacacttt 540

taccgctgag tacgtggaat ttgaggtgaa gcgagccctg gaatggctgg gtgctgaccg 600

caatgagggc cggagacatg cagctgtcct ggttctccgt gagctggcca tcagcgtccc 660

taccttcttc ttccagcaag tgcaaccctt ctttgacaac atttttgtgg ccgtgtggga 720

ccccaaacag gccatccgtg agggagctgt agccgccctt cgtgcctgtc tgattctcac 780

aacccagcgt gagccgaagg agatgcagaa gcctcagtgg tacaggcaca catttgaaga 840

agcagagaag ggatttgatg agaccttggc caaagagaag ggcatgaatc gggatgatcg 900

gatccatgga gccttgttga tccttaacga gctggtccga atcagcagca tggagggaga 960

gcgtctgaga gaagaaatgg aagaaatcac acagcagcag ctggtacacg acaagtactg 1020

caaagatctc atgggcttcg gaacaaaacc tcgtcacatt acccccttca ccagtttcca 1080

ggctgtacag ccccagcagt caaatgcctt ggtggggctg ctggggtaca gctctcacca 1140

aggcctcatg ggatttggga cctcccccag tccagctaag tccaccctgg tggagagccg 1200

gtgttgcaga gacttgatgg aggagaaatt tgatcaggtg tgccagtggg tgctgaaatg 1260

caggaatagc aagaactcgc tgatccaaat gacaatcctt aatttgttgc cccgcttggc 1320

tgcattccga ccttctgcct tcacagatac ccagtatctc caagatacca tgaaccatgt 1380

cctaagctgt gtcaagaagg agaaggaacg tacagcggcc ttccaagccc tggggctact 1440

ttctgtggct gtgaggtctg agtttaaggt ctatttgcct cgcgtgctgg acatcatccg 1500

agcggccctg cccccaaagg acttcgccca taagaggcag aaggcaatgc aggtggatgc 1560

cacagtcttc acttgcatca gcatgctggc tcgagcaatg gggccaggca tccagcagga 1620

tatcaaggag ctgctggagc ccatgctggc agtgggacta agccctgccc tcactgcagt 1680

gctctacgac ctgagccgtc agattccaca gctaaagaag gacattcaag atgggctact 1740

gaaaatgctg tccctggtcc ttatgcacaa acccccttcgc cacccaggca tgcccaaggg 1800

cctggcccat cagctggcct ctcctggcct cacgaccctc cctgaggcca gcgatgtggg 1860

cagcatcact cttgccctcc gaacgcttgg cagctttgaa tttgaaggcc actctctgac 1920

ccaatttgtt cgccactgtg cggatcattt cctgaacagt gagcacaagg agatccgcat 1980

ggaggctgcc cgcacctgct cccgcctgct cacaccctcc atccacctca tcagtggcca 2040

tgctcatgtg gttagccaga ccgcagtgca agtggtggca gatgtgctta gcaaactgct 2100

cgtagttggg ataacagatc ctgaccctga cattcgctac tgtgtcttgg cgtccctgga 2160

cgagcgcttt gatgcacacc tggcccaggc ggagaacttg caggccttgt ttgtggctct 2220

gaatgaccag gtgtttgaga tccgggagct ggccatctgc actgtgggcc gactcagtag 2280

catgaaccct gcctttgtca tgcctttcct gcgcaagatg ctcatccaga ttttgacaga 2340

gttggagcac agtgggattg gaagaatcaa agagcagagt gcccgcatgc tggggcacct 2400

ggtctccaat gccccccgac tcatccgccc ctacatggag cctattctga aggcattaat 2460

tttgaaactg aaagatccag accctgatcc aaacccaggt gtgatcaata atgtcctggc 2520

aacaatagga gaattggcac aggttagtgg cctggaaatg aggaaatggg ttgatgaact 2580

ttttattatc atcatggaca tgctccagga ttcctctttg ttggccaaaa ggcaggtggc 2640

tctgtggacc ctgggacagt tggtggccag cactggctat gtagtagagc cctacaggaa 2700

gtaccctact ttgcttgagg tgctactgaa ttttctgaag actgagcaga accagggtac 2760

acgcagagag gccatccgtg tgttagggct tttaggggct ttggatcctt acaagcacaa 2820

agtgaacatt ggcatgatag accagtcccg ggatgcctct gctgtcagcc tgtcagaatc 2880

caagtcaagt caggattcct ctgactatag cactagtgaa atgctggtca acatgggaaa 2940

cttgcctctg gatgagttct acccagctgt gtccatggtg gccctgatgc ggatcttccg 3000

agaccagtca ctctctcatc atcacaccat ggttgtccag gccatcacct tcatcttcaa 3060

gtccctggga ctcaaatgtg tgcagttcct gccccaggtc atgcccacgt tccttaacgt 3120

cattcgagtc tgtgatgggg ccatccggga atttttgttc cagcagctgg gaatgttggt 3180

gtcctttgtg aagagccaca tcagacctta tatggatgaa atagtcaccc tcatgagaga 3240

attctgggtc atgaacacct caattcagag cacgatcatt cttctcattg agcaaattgt 3300

ggtagctctt gggggtgaat ttaagctcta cctgccccag ctgatcccac acatgctgcg 3360

tgtcttcatg catgacaaca gcccaggccg cattgtctct atcaagttac tggctgcaat 3420

ccagctgttt ggcgccaacc tggatgacta cctgcattta ctgctgcctc ctattgttaa 3480

gttgtttgat gcccctgaag ctccactgcc atctcgaaag gcagcgctag agactgtgga 3540

ccgcctgacg gagtccctgg atttcactga ctatgcctcc cggatcattc accctattgt 3600

tcgaacactg gaccagagcc cagaactgcg ctccacagcc atggacacgc tgtcttcact 3660

tgtttttcag ctggggaaga agtaccaaat tttcattcca atggtgaata aagttctggt 3720

gcgacaccga atcaatcatc agcgctatga tgtgctcatc tgcagaattg tcaagggata 3780

cacacttgct gatgaagagg aggatccttt gatttaccag catcggatgc ttaggagtgg 3840

ccaaggggat gcattggcta gtggaccagt ggaaacagga cccatgaaga aactgcacgt 3900

cagcaccatc aacctccaaa aggcctgggg cgctgccagg agggtctcca aagatgactg 3960

gctggaatgg ctgagacggc tgagcctgga gctgctgaag gactcatcat cgccctccct 4020

gcgctcctgc tgggccctgg cacaggccta caacccgatg gccagggatc tcttcaatgc 4080

tgcatttgtg tcctgctggt ctgaactgaa tgaagatcaa caggatgagc tcatcagaag 4140

catcgagttg gccctcacct cacaagacat cgctgaagtc acacagaccc tcttaaactt 4200

ggctgaattc atggaacaca gtgacaaggg ccccctgcca ctgagagatg acaatggcat 4260

tgttctgctg ggtgagagag ctgccaagtg ccgagcatat gccaaagcac tacactacaa 4320

agaactggag ttccagaaag gccccacccc tgccattcta gaatctctca tcagcattaa 4380

taataagcta cagcagccgg aggcagcggc cggagtgtta gaatatgcca tgaaacactt 4440

tggagagctg gagatccagg ctacctggta tgagaaactg cacgagtggg aggatgccct 4500

tgtggcctat gacaagaaaa tggacaccaa caaggacgac ccagagctga tgctgggccg 4560

catgcgctgc ctcgaggcct tgggggaatg gggtcaactc caccagcagt gctgtgaaaa 4620

gtggaccctg gttaatgatg agacccaagc caagatggcc cggatggctg ctgcagctgc 4680

atggggttta ggtcagtggg acagcatgga agaatacacc tgtatgatcc ctcgggacac 4740

ccatgatggg gcattttata gagctgtgct ggcactgcat caggacctct tctccttggc 4800

acaacagtgc attgacaagg ccagggacct gctggatgct gaattaactg cgatggcagg 4860

agagagttac agtcgggcat atggggccat ggtttcttgc cacatgctgt ccgagctgga 4920

ggaggttatc cagtacaaac ttgtccccga gcgacgagag atcatccgcc agatctggtg 4980

ggagagactg cagggctgcc agcgtatcgt agaggactgg cagaaaatcc ttatggtgcg 5040

gtcccttgtg gtcagccctc atgaagacat gagaacctgg ctcaagtatg caagcctgtg 5100

cggcaagagt ggcaggctgg ctcttgctca taaaacttta gtgttgctcc tgggagttga 5160

tccgtctcgg caacttgacc atcctctgcc aacagttcac cctcaggtga cctatgccta 5220

catgaaaaac atgtggaaga gtgcccgcaa gatcgatgcc ttccagcaca tgcagcattt 5280

tgtccagacc atgcagcaac aggcccagca tgccatcgct actgaggacc agcagcataa 5340

gcaggaactg cacaagctca tggcccgatg cttcctgaaa cttggagagt ggcagctgaa 5400

tctacagggc atcaatgaga gcacaatccc caaagtgctg cagtactaca gcgccgccac 5460

agagcacgac cgcagctggt acaaggcctg gcatgcgtgg gcagtgatga acttcgaagc 5520

tgtgctacac tacaaacatc agaaccaagc ccgcgatgag aagaagaaac tgcgtcatgc 5580

cagcggggcc aacatcacca acgccaccac tgccgccacc acggccgcca ctgccaccac 5640

cactgccagc accgagggca gcaacagtga gagcgaggcc gagagcaccg agaacagccc 5700

caccccatcg ccgctgcaga agaaggtcac tgaggatctg tccaaaaccc tcctgatgta 5760

cacggtgcct gccgtccagg gcttcttccg ttccatctcc ttgtcacgag gcaacaacct 5820

ccaggataca ctcagagttc tcaccttatg gtttgattat ggtcactggc cagatgtcaa 5880

tgaggcctta gtggaggggg tgaaagccat ccagattgat acctggctac aggttatacc 5940

tcagctcatt gcaagaattg atacgcccag acccttggtg ggacgtctca ttcaccagct 6000

tctcacagac attggtcggt accacccccа ggccctcatc tacccactga cagtggcttc 6060

taagtctacc acgacagccc ggcacaatgc agccaacaag attctgaaga acatgtgtga 6120

gcacagcaac accctggtcc agcaggccat gatggtgagc gaggagctga tccgagtggc 6180

catcctctgg catgagatgt ggcatgaagg cctggaagag gcatctcgtt tgtactttgg 6240

ggaaaggaac gtgaaaggca tgtttgaggt gctggagccc ttgcatgcta tgatggaacg 6300

gggcccccag actctgaagg aaacatcctt taatcaggcc tatggtcgag atttaatgga 6360

ggcccaagag tggtgcagga agtacatgaa atcagggaat gtcaaggacc tcacccaagc 6420

ctgggacctc tattatcatg tgttccgacg aatctcaaag cagctgcctc agctcacatc 6480

cttagagctg caatatgttt ccccaaaact tctgatgtgc cgggaccttg aattggctgt 6540

gccaggaaca tatgacccca accagccaat cattcgcatt cagtccatag caccgtcttt 6600

gcaagtcatc acatccaagc agaggccccg gaaattgaca cttatgggca gcaacggaca 6660

tgagtttgtt ttccttctaa aaggccatga agatctgcgc caggatgagc gtgtgatgca 6720

gctcttcggc ctggttaaca cccttctggc caatgaccca acatctcttc ggaaaaacct 6780

cagcatccag agatacgctg tcatcccttt atcgaccaac tcgggcctca ttggctgggt 6840

tccccactgt gacacactgc acgccctcat ccgggactac agggagaaga agaagatcct 6900

tctcaacatc gagcatcgca tcatgttgcg gatggctccg gactatgacc acttgactct 6960

gatgcagaag gtggaggtgt ttgagcatgc cgtcaataat acagctgggg acgacctggc 7020

caagctgctg tggctgaaaa gccccagctc cgaggtgtgg tttgaccgaa gaaccaatta 7080

tacccgttct ttagcggtca tgtcaatggt tgggtatatt ttaggcctgg gagatagaca 7140

cccatccaac ctgatgctgg accgtctgag tgggaagatc ctgcacattg actttgggga 7200

ctgctttgag gttgctatga cccgagagaa gtttccagag aagattccat ttagactaac 7260

aagaatgttg accaatgcta tggaggttac aggcctggat ggcaactaca gaatcacatg 7320

ccacacagtg atggaggtgc tgcgagagca caaggacagt gtcatggccg tgctggaagc 7380

ctttgtctat gacccttgc tgaactggag gctgatggac acaaatacca aaggcaacaa 7440

gcgatcccga acgaggacgg attcctactc tgctggccag tcagtcgaaa ttttggacgg 7500

tgtggaactt ggagagccag cccataagaa aacggggacc acagtgccag aatctattca 7560

ttctttcatt ggagacggtt tggtgaaacc agaggcccta aataagaaag ctatccagat 7620

tattaacagg gttcgagata agctcactgg tcgggacttc tctcatgatg acactttgga 7680

tgttccaacg caagttgagc tgctcatcaa acaagcgaca tcccatgaaa acctctgcca 7740

gtgctatatt ggctggtgcc ctttctggta actggaggcc cagatgtgcc catcacgttt 7800

tttctgaggc ttttgtactt tagtaaatgc ttccactaaa ctgaaaccat ggtgagaaag 7860

tttgactttg ttaaatattt tgaaatgtaa atgaaaagaa ctactgtata ttaaaagttg 7920

gtttgaacca actttctagc tgctgttgaa gaatatattg tcagaaacac aaggcttgat 7980

ttggttccca ggacagtgaa acatagtaat accacgtaaa tcaagccatt cattttgggg 8040

aacagaagat ccataacttt agaaatacgg gttttgactt aactcacaag agaactcatc 8100

ataagtactt gctgatggaa gaatgaccta gttgctcctc tcaacatggg tacagcaaac 8160

tcagcacagc caagaagcct caggtcgtgg agaacatgga ttaggatcct agactgtaaa 8220

gacacagaag atgctgacct caccctgcc acctatccca agacctcact ggtctgtgga 8280

cagcagcaga aatgtttgca agataggcca aaatgagtac aaaaggtctg tcttccatca 8340

gacccagtga tgctgcgact cacacgcttc aattcaagac ctgaccgcta gtagggaggt 8400

ttattcagat cgctggcagc ctcggctgag cagatgcaca gaggggatca ctgtgcagtg 8460

ggaccaccct cactggcctt ctgcagcagg gttctgggat gttttcagtg gtcaaaatac 8520

tctgtttaga gcaagggctc agaaaacaga aatactgtca tggaggtgct gaacacaggg 8580

aaggtctggt acatattgga aattatgagc agaacaaata ctcaactaaa tgcacaaagt 8640

ataaagtgta gccatgtcta gacaccatgt tgtatcagaa taatttttgt gccaataaat 8700

gacatcagaa ttttaaacat atgtaaaaaa aaa 8733

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 3

Met Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe
1 5 10 15

Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu
20 25 30

```
Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys
        35                  40                  45

Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val
    50                  55                  60

Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala
                85                  90                  95

Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu
            100                 105
```

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 4

```
Met Ser Gly Gly Ser Ser Cys Ser Gln Thr Pro Ser Arg Ala Ile Pro
1               5                   10                  15

Ala Thr Arg Arg Val Val Leu Gly Asp Gly Val Gln Leu Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Asp Tyr Ser Thr Thr Pro Gly Gly Thr Leu Phe Ser Thr Thr Pro Gly
        35                  40                  45

Gly Thr Arg Ile Ile Tyr Asp Arg Lys Phe Leu Met Glu Cys Arg Asn
    50                  55                  60

Ser Pro Val Thr Lys Thr Pro Pro Arg Asp Leu Pro Thr Ile Pro Gly
65                  70                  75                  80

Val Thr Ser Pro Ser Ser Asp Glu Pro Pro Met Glu Ala Ser Gln Ser
                85                  90                  95

His Leu Arg Asn Ser Pro Glu Asp Lys Arg Ala Gly Gly Glu Glu Ser
            100                 105                 110
```

```
Gln Phe Glu Met Asp Ile
        115


<210>  5
<211>  480
<212>  PRT
<213>  Người hiện đại

<400>  5

Met Ser Asp Val Ala Ile Val Lys Glu Gly Trp Leu His Lys Arg Gly
1               5                  10                  15


Glu Tyr Ile Lys Thr Trp Arg Pro Arg Tyr Phe Leu Leu Lys Asn Asp
            20                  25                  30


Gly Thr Phe Ile Gly Tyr Lys Glu Arg Pro Gln Asp Val Asp Gln Arg
        35                  40                  45


Glu Ala Pro Leu Asn Asn Phe Ser Val Ala Gln Cys Gln Leu Met Lys
    50                  55                  60


Thr Glu Arg Pro Arg Pro Asn Thr Phe Ile Ile Arg Cys Leu Gln Trp
65                  70                  75                  80


Thr Thr Val Ile Glu Arg Thr Phe His Val Glu Thr Pro Glu Glu Arg
                85                  90                  95


Glu Glu Trp Thr Thr Ala Ile Gln Thr Val Ala Asp Gly Leu Lys Lys
            100                 105                 110


Gln Glu Glu Glu Glu Met Asp Phe Arg Ser Gly Ser Pro Ser Asp Asn
        115                 120                 125


Ser Gly Ala Glu Glu Met Glu Val Ser Leu Ala Lys Pro Lys His Arg
    130                 135                 140


Val Thr Met Asn Glu Phe Glu Tyr Leu Lys Leu Leu Gly Lys Gly Thr
145                 150                 155                 160
```

```
Phe Gly Lys Val Ile Leu Val Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Tyr Tyr
                165                 170                 175

Ala Met Lys Ile Leu Lys Lys Glu Val Ile Val Ala Lys Asp Glu Val
            180                 185                 190

Ala His Thr Leu Thr Glu Asn Arg Val Leu Gln Asn Ser Arg His Pro
        195                 200                 205

Phe Leu Thr Ala Leu Lys Tyr Ser Phe Gln Thr His Asp Arg Leu Cys
    210                 215                 220

Phe Val Met Glu Tyr Ala Asn Gly Gly Glu Leu Phe Phe His Leu Ser
225                 230                 235                 240

Arg Glu Arg Val Phe Ser Glu Asp Arg Ala Arg Phe Tyr Gly Ala Glu
                245                 250                 255

Ile Val Ser Ala Leu Asp Tyr Leu His Ser Glu Lys Asn Val Val Tyr
            260                 265                 270

Arg Asp Leu Lys Leu Glu Asn Leu Met Leu Asp Lys Asp Gly His Ile
        275                 280                 285

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Cys Lys Glu Gly Ile Lys Asp Gly Ala
    290                 295                 300

Thr Met Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val
305                 310                 315                 320

Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Gly Arg Ala Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly
                325                 330                 335

Val Val Met Tyr Glu Met Met Cys Gly Arg Leu Pro Phe Tyr Asn Gln
            340                 345                 350

Asp His Glu Lys Leu Phe Glu Leu Ile Leu Met Glu Glu Ile Arg Phe
        355                 360                 365

Pro Arg Thr Leu Gly Pro Glu Ala Lys Ser Leu Leu Ser Gly Leu Leu
```

370 375 380

Lys Lys Asp Pro Lys Gln Arg Leu Gly Gly Gly Ser Glu Asp Ala Lys
385 390 395 400

Glu Ile Met Gln His Arg Phe Phe Ala Gly Ile Val Trp Gln His Val
405 410 415

Tyr Glu Lys Lys Leu Ser Pro Pro Phe Lys Pro Gln Val Thr Ser Glu
420 425 430

Thr Asp Thr Arg Tyr Phe Asp Glu Glu Phe Thr Ala Gln Met Ile Thr
435 440 445

Ile Thr Pro Pro Asp Gln Asp Asp Ser Met Glu Cys Val Asp Ser Glu
450 455 460

Arg Arg Pro His Phe Pro Gln Phe Ser Tyr Ser Ala Ser Gly Thr Ala
465 470 475 480